# Nota Técnica 348573

Data de conclusão: 16/05/2025 00:05:51

## Paciente

**Idade:** 65 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Horizontina/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 Santo Ângelo

## Tecnologia 348573-A

**CID:** F32.2 - Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

**Diagnóstico:** Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

**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 PAROXETINA

**Via de administração:** VO

**Posologia:** paroxetina 25mg e 12,5mg 1 comprimido.

**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 PAROXETINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim, há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Em caso de refratariedade, existe a possibilidade de adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Ainda, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

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

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE PAROXETINA

**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 PAROXETINA

**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 PAROXETINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A paroxetina é um antidepressivo classificado como inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) [35]. Além da ação sobre receptores serotoninérgicos, associada ao alívio de sintomas de ansiedade, a paroxetina apresenta importante atividade anticolinérgica, responsável por ganho de peso, sedação, prejuízo cognitivo e disfunções sexuais [36,37]. Atualmente, a paroxetina é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de depressão, de transtorno obsessivo-compulsivo, de transtornos de ansiedade e de alterações vasomotoras da menopausa em adultos [36]. A dose recomendada para a maioria dos pacientes é de 20 mg/dia, podendo-se alcançar 60 mg/dia.
Cipriani e colaboradores (2009) realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos [38]. A eficácia foi avaliada pelas taxas de resposta ao medicamento - ou seja, pela proporção de pacientes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 50% da pontuação inicial em escalas que avaliam sintomatologia, como a Escala de Depressão de Hamilton. Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina (medicamento disponível no SUS) apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a paroxetina com fluoxetina (medicamento disponível no SUS) foram encontrados 13 ensaios clínicos e com a sertralina, quatro ensaios. A paroxetina mostrou-se igualmente eficaz à fluoxetina no tratamento da depressão (Odds ratio de 0,99 com intervalo de confiança de 95% de 0,85 a 1,22).
Em outro estudo de Cipriani e colaboradores (2018) foi comparada a eficácia e segurança de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM [15]. Para isso, foram incluídos 522 ensaios clínicos randomizados, totalizando 116.477 participantes, acerca de 21 antidepressivos (entre eles, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). A paroxetina mostrou-se igualmente eficaz a sertralina (Odds ratio de 1,07 com intervalo de confiança de 95% de 0,90 a 1,26). Não foram encontradas diferenças de tolerabilidade entre a paroxetina e outros antidepressivos ISRS, como a sertralina (Odds ratio de 1,06 com intervalo de confiança de 95% de 0,88 a 1,28).
Bighelli e colaboradores (2018) exploraram a eficácia e a tolerabilidade de antidepressivos, em comparação com placebo, no alívio dos sintomas do TP por meio de revisão sistemática e meta-análise de alta qualidade metodológica [27]. Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise publicada pelo grupo Cochrane. Foram identificados 41 ECRs, totalizando 9.377 participantes. Com base em evidências de reduzida qualidade, os antidepressivos como um grupo mostraram-se mais eficazes do que o placebo no desfecho falha na resposta (RR 0,72,

IC95% 0,66 a 0,79), especificamente a paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, sertralina e escitalopram. Entretanto, pontua-se que a escolha do antidepressivo não deve ser feita com base neste estudo, pois os estudos incluídos possuem curto período de tempo de seguimento e são financiados pelas indústrias produtoras. Considerando-se eficácia mensurada pela falha de resposta ao tratamento, calculou-se um número necessário para tratar de 7. Ou seja, sete pessoas, com diagnóstico de TP, precisam ser tratadas com antidepressivos para que uma se beneficie do uso de antidepressivos. Em contrapartida, a cada 27 usuários tratados com antidepressivos, um interromperá o tratamento em função de eventos adversos.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| CLORIDRATO DE PAROXETINA | 12,5 MG COM LIB12 MOD CT BL AL PLAS PVC/PVDC/ PCTFE TRANS X 30 | | R$ 48,98 | R$ 587,76 |
| | 25 MG COM LIB12 MOD CT BL AL PLAS PVC/PVDC/ PCTFE TRANS X 30 | | R$ 97,96 | R$ 1.175,52 |
| TOTAL | | | | R$ 1.763,28 |

* 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.
A paroxetina é comercializada por diferentes empresas no Brasil. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e na posologia prescrita elaborou-se a tabela acima.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando paroxetina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM e de TP. 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 [39]. 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" [40].

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** no que tange tratamento de TDM,

espera-se remissão dos sintomas de depressão com eficácia e segurança equiparáveis às alternativas disponíveis pelo SUS. Acerca do tratamento de TP, tem-se evidências de menor qualidade metodológica, sugerindo superioridade apenas quando comparada ao placebo, sem comparações com medicamentos disponíveis no SUS.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE PAROXETINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** É digno de nota que existe intersecção entre a primeira linha de tratamento de TDM e de TP: os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina, sertralina e paroxetina).
A paroxetina é um fármaco eficaz e seguro tanto no tratamento de TDM quanto no tratamento de TP. 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 [14]. 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. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf
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. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. 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.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health

Organization’s World Mental Health Survey Initiative. World Psychiatry. 2007;6(3):168.
7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617–27.
8. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593–602.
9. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):415–24.
10. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Smith S, et al. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):363–74.
11. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet. 2021;398(10312):1700–12.
12. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
13. 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. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
14. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
15. 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.
16. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
17. 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. 2012;(7).
18. 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. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
19. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
20. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
21. 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.
22. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
23. 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. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
24. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments

for anxiety disorders: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30(4):183–92.
25. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):33–45.
26. Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(9).
27. Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(4).
28. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(3). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2
29. Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Guaiana G, Castellazzi M, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(9). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010828.pub2
30. Zhang B, Wang C, Cui L, Gao J, Wang C, Tan X, et al. Short-term efficacy and tolerability of paroxetine versus placebo for panic disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2020;11:275.
31. Du Y, Du B, Diao Y, Yin Z, Li J, Shu Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants and benzodiazepines for the treatment of panic disorder: A systematic review and network meta-analysis. Asian J Psychiatry. 2021;60:102664.
32. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, Thaipisuttikul P, McKay GJ, Attia J, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. bmj. 2022;376.
33. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14(S1):S1.
34. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.
35. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos - 5ed: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015. 1697 p.
36. Naguy A. Paroxetine: Into Oblivion? Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(1).
37. Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. Psychopharmacol Bull. 2016;46(1):77.
38. 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.
39. 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
40. 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:** Conforme consta em atestado de médico psiquiatra, a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, comórbido ao Transtorno de Ansiedade (Transtorno de Ansiedade Generaliza e Transtorno de Pânico), à Fibromialgia e à osteoporose (Evento 1, INIC1, Página 2 e Evento 1, ATESTMED7, Página 1). Em função disso, foi-lhe prescrito paroxetina de liberação prolongada na dose de 37,5 mg ao dia, venlafaxina 37,5 mg ao dia, canabidiol 79,14 mg/ml 6 gotas ao dia e denosumabe uma ampola de seis em seis meses.

Primeiramente, faz-se necessário esclarecer que a condição em tela é deveras complexa: são múltiplas doenças associadas. Para a elaboração de parecer técnico considerar-se-á as indicações em registro de cada medicamento pleiteado. Por esse motivo, a ênfase do presente parecer técnico será a eficácia e segurança da paroxetina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e de Transtorno de Ansiedade (em particular, o Transtorno de Pânico).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante [1]. A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é 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].

Em paralelo, os transtornos de ansiedade compartilham dois sintomas nucleares: ansiedade e medo [5]. O medo consiste na resposta emocional à percepção de risco iminente, seja o perigo real ou imaginário. A ansiedade, em contrapartida, corresponde à antecipação de um perigo futuro. Nesse contexto, o ataque de pânico é uma forma de manifestação do medo que ocorre predominantemente, mas não exclusivamente, nos transtornos de ansiedade. Nele, medo ou desconforto surgem abruptamente, piorando de forma progressiva ao longo de poucos minutos, acarretando sintomas físicos. Embora frequentemente comórbidos, os transtornos de ansiedade diferenciam-se pelo objeto ou situação associados ao medo e à ansiedade [5]. No Transtorno do Pânico (TP) tem-se episódios recorrentes e inusitados de ataques de pânico, intercalados com medo de que novas crises ocorram, podendo culminar em comportamentos evitativos.

Os transtornos de ansiedade são os transtornos mentais mais prevalentes: a prevalência estimada ao longo da vida varia de 4,8 a 31% [6–8]. A prevalência estimada de TP, ao longo da vida, está entre 4,7 e 5,1% [9,10]. Subdiagnosticados e, consequentemente, subtratados, os transtornos de ansiedade, juntamente com o transtorno depressivo maior, causaram o maior número de anos de vida saudável perdidos à mortalidade ou invalidez: ao todo, transtorno depressivo maior causou 49,4 milhões (33,6 a 68,7) DALYs (do inglês, Disability-Adjusted Life Years) e os transtornos de ansiedade causaram 44,5 milhões (30,2 a 62,5) DALYs, globalmente, em 2020 [11].

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [12]. 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 [14]. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados

no tratamento de TDM [15]. De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [16], citalopram [17], duloxetina [18], escitalopram [16], imipramina [19], mirtazapina [20], paroxetina [21], sertralina [22], 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 [23]. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [23]. Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). 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).
Para o tratamento dos Transtornos de Ansiedade, sabe-se que o tratamento farmacológico apresenta eficácia superior ao placebo [24–32] e às psicoterapias [24]. Dentre as alternativas medicamentosas, medicamentos das classes dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (disponível no sistema público de saúde) e a paroxetina, exibem maior eficácia e melhor perfil de tolerabilidade. São, portanto, recomendados como tratamento de primeira linha [25,26,32]. De fato, os antidepressivos ISRS são considerados por diretrizes internacionais como primeira linha no tratamento de TP [33,34]
.

## Tecnologia 348573-B

**CID:** M79.7 - Fibromialgia

**Diagnóstico:** Fibromialgia

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

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Não

**Descrição:** canabidiol.

**O produto está inserido no SUS?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** canabidiol.

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** antidepressivos tricíclicos, antiepilépticos e opioides, conforme PCDT [7]. Há, ainda, intervenções não farmacológicas. Não há, contudo, tratamento equivalente àquele pleiteado considerando sua classe farmacológica e alvo terapêutico.

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** canabidiol.

**Custo da tecnologia:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** canabidiol.

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O canabidiol (CBD) e? um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do ge?nero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2, bem como inibidor da recaptac?a?o e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias [8].
Revisão sistemática explorou estudos acerca da utilização de produtos de Cannabis no alívio dos sintomas de Fibromialgia [9]. Foram identificados 22 estudos, predominantemente revisões narrativas, séries de casos e estudos observacionais. Dentre eles, foram localizados apenas dois ensaios clínicos randomizados, com reduzido tamanho amostral (ao todo, 37 participantes), curto período de seguimento (oito semanas) e envolvendo múltiplos produtos de Cannabis, diferentes do pleiteado em tela [10,11]. Mais precisamente, nabilona, ??dronabinol, um análogo sintético de THC, Bedrocan (22,4 mg de THC, <1 mg de CBD), Bediol (13,4 mg de THC, 17,8 mg de CBD) e Bedrolite (18,4 mg de CBD, <1 mg de THC) [10,11]. Concluiu-se tratar-se de um produto com potencial; contudo, por ora, com qualidade de evidência insuficiente para embasar a prescrição - ou seja, há incertezas sobre sua eficácia e segurança. Tendo em vista a escassez de dados sobre a eficácia e segurança dos produtos à base de Cannabis no tratamento de fibromialgia, podemos extrapolar dados obtidos na avaliação de produtos à base de Cannabis utilizados no alívio de dor crônica. Em 2019, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou uma revisão de evidências buscando responder, entre outras questões, qual a eficácia clínica e a custo-efetividade de produtos à base de Cannabis para indivíduos com dor crônica [12]. Extensa revisão da literatura foi conduzida, com mais de 19.000 estudos inicialmente selecionados e 20 ensaios clínicos randomizados incluídos na avaliação final. Foi encontrada pouca evidência de alta qualidade. A maioria dos estudos foram para CBD em combinação com THC. Houve apenas um ECR para THC sozinho e dois para nabilona. Não foi encontrada evidência para CBD sozinho e estudo que considerava uma preparação que continha CBD com uma pequena quantidade de THC (<1 mg) era de má qualidade. Como resultados principais, o comitê responsável concluiu que existe alguma evidência de baixa qualidade de que algumas preparações à base de Cannabis reduzam dor, porém mesmo nas situações em que se encontrou benefício o ganho foi considerado modesto [12]. O NICE não recomenda o uso de canabidiol para controle da dor crônica em adultos, a menos que seja parte de um ensaio clínico [13].

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| Extrato Cannabis sativa | Solução oral de 79,14 mg em frasco de 30 ml | 3 | R$ 770,95 | R$ 2.312,85 |

* Com base em orçamento anexo (Evento 1, INIC1, Página 6).

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Na?o existe, portanto, base oficial de valor que seja possi?vel estimar o custo. A tabela acima foi elaborada com base em orçamento anexo e em documento informativo do produto, disponível on-line, que consta que "cada 1mL da solução gotas corresponde a 30 gotas".
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso de canabidiol na condição em questão para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda como o Reino Unido [12].
Na revisão de evidências conduzidas pelo NICE previamente mencionada [12], foi elaborado modelo econômico para avaliar a custo-efetividade do fármaco pleiteado no cenário do tratamento da dor. Para todos os subgrupos específicos de tratamentos e condições avaliadas, o modelo produziu razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) muito acima da faixa geralmente aceita de £ 20.000 a £ 30.000 por QALY (anos de vida ajustados para qualidade) ganho. Isso se deveu principalmente aos efeitos modestos do tratamento e ao custo alto e contínuo do tratamento. O modelo tinha uma série de limitações, incluindo a falta de dados de longo prazo em quase todos os parâmetros, mas nenhuma variação plausível em qualquer um dos parâmetros de entrada do modelo produziu RCEIs perto de £20.000-£30.000/QALY ganho. No caso-base da comparação de spray de THC:CBD para dor crônica os custos incrementais foram de £24.474 e os QALYs incrementais de 0,162, produzindo portanto uma RCEI de £151.431/QALY ganho.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** não se espera eficácia no alívio da dor com impacto relevante na qualidade de vida da parte autora.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** canabidiol.

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Revisões sistemáticas e metanálises de estudos, incluindo variadas populações e formulações de canabinóides, relataram benefícios modestos ou inexistentes com uso de derivados de Cannabis para o tratamento da dor crônica. Particularmente para a apresentação prescrita, de CBD, a evidência é escassa e não se pode afirmar benefícios com base nos estudos publicados na literatura.
Mesmo quando se assume o modesto benefício da intervenção, os produtos derivados de Cannabis apresentam relação de custo-efetividade desfavorável; mesmo um país de alta renda, como o Reino Unido, não recomenda uso para o tratamento da dor crônica, considerando seu custo excessivo e benefício incerto. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.
Compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela. Os produtos derivados de Cannabis são promissores no tratamento de diversas condições de saúde; seguem, contudo, em fases iniciais de investigação científica.

**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. Disponível em: 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 D. Initial treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: 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
3. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 8 de maio de 2017;5(2).
4. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reum. 2010;50(1):56–66.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2012. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf
6. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. dezembro de 2001;92(2–3):179–212.
7. 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
8. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol Ther. julho de 2017;175:133–50.
9. Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. A systematic review of fibromyalgia and recent advancements in treatment: is medicinal cannabis a new hope? Cureus. 2021;13(8).
10. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. Pain. 2019;160(4):860.
11. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Pain Med. 2020;21(10):2212–8.
12. National Institute for Health and Care, Excellence. Cannabis-based medicinal products [B] Evidence review for chronic pain. Guidance. [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/evidence/b-chronic-pain-pdf-6963831759
13. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline. [Internet]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em atestado de médico psiquiatra, a parte autora possui diagnóstico de Fibromialgia, comórbida ao Transtorno Depressivo Maior, ao Transtorno

de Ansiedade (Transtorno de Ansiedade Generaliza e Transtorno de Pânico) (Evento 1, INIC1, Página 2 e Evento 1, ATESTMED7, Página 1). Laudo de médico reumatologista ratifica diagnóstico de Fibromialgia (Evento 1, INIC1, Página 4), coloca também a possibilidade de espondiloartrite com HLA B27 positivo e descreve cintilografia óssea evidenciando edema ósseo difuso (Evento 1, EXMMED10, Página 1). Em função disso, foi-lhe prescrito paroxetina de liberação prolongada na dose de 37,5 mg ao dia, venlafaxina 37,5 mg ao dia, canabidiol 79,14 mg/ml 6 gotas ao dia e denosumabe uma ampola de seis em seis meses. O presente parecer técnico versará sobre a utilização de canabidiol no tratamento de dor crônica, em pacientes com diagnóstico de Fibromialgia.

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 [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 [3,4]. 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 [5]. 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 [6].

## Tecnologia 348573-C

**CID:** F32.2 - Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

**Diagnóstico:** Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos.

**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 VENLAFAXINA

**Via de administração:** VO

**Posologia:** Cloridrato de venlafaxina 37,5mg - 1 comprimido.

**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 VENLAFAXINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim, estão disponíveis antidepressivos, como a fluoxetina, além do cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e sertralina, esta última disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul [36].

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

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

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

**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 VENLAFAXINA

**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 VENLAFAXINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A venlafaxina é um antidepressivo cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina; com isso, tem-se aumento dos seus níveis nas sinapses (local de contato entre neurônios, onde ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula para outra) [37]. As ações serotoninérgicas da venlafaxina, como redução da ansiedade, são observadas em doses baixas, já suas ações noradrenérgicas, como aumento da eficácia antidepressiva, aparecem à medida que se eleva a dose [38]. A venlafaxina é indicada no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e de diversos transtornos de ansiedade, como o Transtorno de Ansiedade Generalizada, mas também o Transtorno de Ansiedade Social ou Fobia Social e o Transtorno do Pa?nico. A posologia indicada é de 75 a 225 mg ao dia, ou seja, a parte autora está em uso de uma dose inferior a dose mínima eficaz [39].
Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos [40]. Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e, por fim, venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a sertralina (medicamento disponível pelo SUS) com a venlafaxina, foram encontrados 5 ensaios clínicos randomizados, somando 611 pacientes. A venlafaxina mostrou-se igualmente eficaz (OR=1,15, 95%IC 0,78-1,69) e segura (OR=1,78, 95%IC 0,75-4,18) em comparação com sertralina. Nessa linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) recomenda, na escolha do antidepressivo, considerar o risco elevado de overdose da venlafaxina se utilizada em, por exemplo, tentativas de suicídio, bem como o risco aumentado de interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos [41].
Acerca do uso de venlafaxina no tratamento de Transtornos de Ansiedade, Bandelow e colaboradores (2015), por meio de revisão sistemática e meta-análise de qualidade metodológica moderada e baixo risco de viés, compararam a eficácia dos tratamentos farmacológicos, psicológicos e combinados disponíveis para os três principais transtornos de ansiedade (entre eles, o TP) [24]. Foram avaliados benzodiazepínicos (BZD) (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam), buspirona, moclobemida, IRSN (venlafaxina), ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), ADT (clomipramina e imipramina) e tratamento combinado de farmacoterapia e psicoterapia comparados com placebo (tanto farmacológico quanto psicológico) e fila de espera. Na análise dos resultados de eficácia, os maiores tamanhos de efeito (Cohen’s d) antes e depois da intervenção, exclusivamente para a indicação de TP, foram clonazepam (d=2,61 IC 95% 1,17 a 4,04),

venlafaxina (d=2,43 IC 95% 1,54 a 3,31), fluoxetina (d=2,27 IC 95% 1,10 a 3,43) e paroxetina (d=2,16 IC 95% 1,56 a 2,77). Ou seja, espera-se eficácia equivalente entre a venlafaxina e a fluoxetina, alternativa disponível no SUS.

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| CLORIDRATO DE VENLAFAXINA | 37,5 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30 | 12 | R$ 25,49 | R$ 305,88 |

* 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 venlafaxina é produzida e comercializada por diferentes laboratórios farmacêuticos. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, realizada em agosto de 2024, e na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima.
Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando venlafaxina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM e de TP, tanto nacionais quanto internacionais.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** redução e remissão dos sintomas de TDM e de TP com superioridade em comparação ao placebo, mas eficácia e segurança comparáveis às alternativas disponíveis no SUS.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Conforme consta em diretrizes internacionais e, após exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TDM e de TP, cuja eficácia e segurança equiparam-se à venlafaxina. Dentre elas, diversas disponibilizadas pelo SUS. O caso em tela, portanto, não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Soma-se a ausência de superioridade em detrimento às alternativas disponíveis no SUS, o uso de dose inferior à terapêutica - ou seja, de dose inferior àquela avaliada nos estudos citados.

**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, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. 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.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. World Psychiatry. 2007;6(3):168.
7. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617–27.
8. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):593–602.
9. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):415–24.
10. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Smith S, et al. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):363–74.
11. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. The Lancet. 2021;398(10312):1700–12.
12. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another "me too" drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
13. 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. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
14. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
15. 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.
16. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2).
17. 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. 2012;(7).
18. 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. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24(3):177–90.
19. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
20. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12).
21. 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.
22. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1).
23. 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. Can J Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
24. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30(4):183–92.
25. Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):33–45.
26. Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(9).
27. Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(4).
28. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(3). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010677.pub2
29. Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Guaiana G, Castellazzi M, et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014;(9). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010828.pub2
30. Zhang B, Wang C, Cui L, Gao J, Wang C, Tan X, et al. Short-term efficacy and tolerability of paroxetine versus placebo for panic disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2020;11:275.
31. Du Y, Du B, Diao Y, Yin Z, Li J, Shu Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants and benzodiazepines for the treatment of panic disorder: A systematic review and network meta-analysis. Asian J Psychiatry. 2021;60:102664.
32. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, Thaipisuttikul P, McKay GJ, Attia J, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. bmj. 2022;376.
33. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14(S1):S1.
34. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.
35. 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
36. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. 2016. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf

/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf
37. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0185865.
38. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;
39. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
40. 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.
41. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Conforme consta em atestado de médico psiquiatra, a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, comórbido ao Transtorno de Ansiedade (Transtorno de Pânico e menção sem maiores especificações ao Transtorno de Ansiedade Generaliza), à Fibromialgia e à osteoporose (Evento 1, INIC1, Página 2 e Evento 1, ATESTMED7, Página 1). Em função disso, foi-lhe prescrito paroxetina de liberação prolongada na dose de 37,5 mg ao dia, venlafaxina 37,5 mg ao dia, canabidiol 79,14 mg/ml 6 gotas ao dia e denosumabe uma ampola de seis em seis meses.
Primeiramente, faz-se necessário esclarecer que a condição em tela é deveras complexa: são múltiplas doenças associadas. Para a elaboração de parecer técnico considerar-se-á as indicações em registro de cada medicamento pleiteado. Por esse motivo, a ênfase do presente parecer técnico será a eficácia e segurança da venlafaxina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e de Transtorno de Ansiedade (em particular, o Transtorno de Pânico).
O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante [1]. A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é 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].
Em paralelo, os transtornos de ansiedade compartilham dois sintomas nucleares: ansiedade e medo [5]. O medo consiste na resposta emocional à percepção de risco iminente, seja o perigo real ou imaginário. A ansiedade, em contrapartida, corresponde à antecipação de um perigo futuro. Nesse contexto, o ataque de pânico é uma forma de manifestação do medo que ocorre

predominantemente, mas não exclusivamente, nos transtornos de ansiedade. Nele, medo ou desconforto surgem abruptamente, piorando de forma progressiva ao longo de poucos minutos, acarretando sintomas físicos. Embora frequentemente comórbidos, os transtornos de ansiedade diferenciam-se pelo objeto ou situação associados ao medo e à ansiedade [5]. No Transtorno do Pânico (TP) tem-se episódios recorrentes e inusitados de ataques de pânico, intercalados com medo de que novas crises ocorram, podendo culminar em comportamentos evitativos.
Os transtornos de ansiedade são os transtornos mentais mais prevalentes: a prevalência estimada ao longo da vida varia de 4,8 a 31% [6–8]. A prevalência estimada de TP, ao longo da vida, está entre 4,7 e 5,1% [9,10]. Subdiagnosticados e, consequentemente, subtratados, os transtornos de ansiedade, juntamente com o transtorno depressivo maior, causaram o maior número de anos de vida saudável perdidos à mortalidade ou invalidez: ao todo, transtorno depressivo maior causou 49,4 milhões (33,6 a 68,7) DALYs (do inglês, Disability-Adjusted Life Years) e os transtornos de ansiedade causaram 44,5 milhões (30,2 a 62,5) DALYs, globalmente, em 2020 [11].
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [12]. 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 [14]. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM [15]. De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [16], citalopram [17], duloxetina [18], escitalopram [16], imipramina [19], mirtazapina [20], paroxetina [21], sertralina [22], 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 [23]. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [23]. Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). 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).
Para o tratamento dos Transtornos de Ansiedade, sabe-se que o tratamento farmacológico apresenta eficácia superior ao placebo [24–32] e às psicoterapias [24]. Dentre as alternativas medicamentosas, medicamentos das classes dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina (disponível no sistema público de saúde) e a paroxetina, exibem maior eficácia e melhor perfil de tolerabilidade. São, portanto, recomendados como tratamento de primeira linha [25,26,32]. De fato, os antidepressivos ISRS são considerados por diretrizes internacionais como primeira linha no tratamento de TP [33,34]
.

## Tecnologia 348573-D

**CID:** M80.9 - Osteoporose não especificada com fratura patológica

**Diagnóstico:** Osteoporose não especificada com fratura patológica

**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:** DENOSUMABE

**Via de administração:** VO

**Posologia:** denosumabe 60 mg - 1 ampola a cada 6 meses.

**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:** DENOSUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** sim. Para tratamento de osteoporose estão disponíveis no SUS os seguintes fármacos - carbonato de cálcio, carbonato de cálcio + colecalciferol, alendronato de sódio, risedronato de sódio, raloxifeno, estrógenos conjugados, calcitonina e pamidronato dissódico [1]. Os medicamentos teriparatida e romosozumabe foram recentemente incluídos no PCDT para pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão, porém ainda estão em processo de incorporação.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** DENOSUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** DENOSUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** DENOSUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a ligação do ligante do RANK com o RANK, seu receptor natural, resultando em inibição reversível da remodelação óssea e, com isso, aumentando a densidade mineral óssea. É administrado por injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses [5].
O ensaio clínico pivotal de fase 3, o estudo FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), randomizou 7.808 mulheres 60 a 90 anos (média de 72 anos) e T-score entre -2,5 e -4,0 (coluna lombar ou fêmur) que foram submetidas a tratamento com denosumabe (60 mg subcutâneo cada seis meses por 36 meses) ou placebo [6]. A incidência de novas fraturas vertebrais diagnosticadas por radiografia foi de 2,3% no grupo denosumabe e 7,2% no grupo placebo (razão de risco, RR, de 0,32; IC95% 0,26 a 0,41; P<0,001). Em relação às fraturas de quadril, a incidência foi de 0,7% no grupo denosumabe e 1,2% no grupo placebo (razão de azares de 0,60; IC95% 0,37 a 0,94; P=0,04). Não foi observado aumento no risco de neoplasia, doença cardiovascular, atraso na consolidação de fraturas e hipocalcemia com o uso do denosumabe [6]. Cabe ressaltar que neste estudo eram excluídas as pacientes que tivessem utilizado bisfosfonatos por mais de 3 anos.
Uma recente revisão sistemática sumarizou a evidência sobre o uso do denosumabe em comparação com os bifosfonatos em osteoporose pós menopáusica. Foram incluídos 11 estudos, totalizando 5.446 pacientes. Em relação ao risco de fraturas, não foi observada diferença significativa entre os pacientes que usaram denosumabe e bifosfonatos (RR 1,13; IC95% 0,96 a 1,04; P=0,466). O mesmo foi observado em relação a efeitos adversos (RR 1,00; IC95% 0,96 a 1,04; P=0,957) e abandono do tratamento por efeitos adversos (RR 0,68; IC95% 0,34 a 1,37; P=0,28). O único benefício observado foi aumento da densidade mineral óssea com denosumabe [7].

Um ensaio clínico randomizado avaliou mulheres pós menopáusicas, com mais de 55 anos, que tivessem utilizado mais de 2 anos de tratamento com bisfosfonatos, que apresentavam um escore T com -2,5 desvios padrão ou mais em qualquer topografia e um marcador de reabsorção óssea (C-telopeptídeo < 500 pg/mL). No total foram randomizadas 643 mulheres (média de idade de 68 anos, cerca de 6 anos de uso prévio de bisfosfonato) para denosumabe ou ácido zoledrônico (um bisfosfonato endovenoso) por 1 ano. Os resultados mostraram uma melhora na densidade mineral óssea com denosumabe na coluna (3,2% vs. 1,1%; P<0,001), fêmur total (1,9% vs. 0,6%; P<0,001) e colo femural (1,2% vs. ?0,1%; P<0,001) [8].
Um estudo semelhante a esse recrutou mulheres que vinham em uso de alendronato e eram randomizadas para manter este medicamento ou trocar por denosumabe por 1 ano. Foram randomizadas 504 mulheres (média de idade de 68 anos, cerca de 3 anos de uso prévio de alendronato). Novamente os resultados mostraram uma melhora na densidade mineral óssea com denosumabe na coluna (3,0% vs. 1,8%; P<0,001) e fêmur total (1,9% vs. 1,0%; P<0,001) [9].
Infelizmente, ambos os estudos não foram desenhados com poder estatístico adequado para avaliar diferenças entre os grupos de tratamento na incidência de fraturas. As fraturas foram registradas como eventos adversos e não foram adjudicadas. No primeiro estudo foram relatadas fraturas relacionadas à osteoporose em 7 indivíduos com denosumabe e 15 indivíduos com ácido zoledrônico. No segundo estudo ocorreram 8 fraturas no grupo denosumabe e 4 no grupo alendronato. Portanto, há incerteza se esse ganho discreto em massa óssea com o uso do denosumabe nos dois estudos que avaliaram um cenário clínico mais próximo da paciente em questão se revertem em benefício clínico (prevenção de fraturas).
Outro estudo recente, observacional, avaliou o risco de fratura osteoporótica em pacientes usando denosumabe em comparação com aquelas usando bifosfonatos. Foram analisadas 4624 pacientes em uso de denosumabe e 87731 em uso de alendronato. A incidência cumulativa de fraturas em 3 anos foi de 9% em ambos os grupos. Não houve diferença no risco de fraturas de quadril ou de qualquer fratura [10].
No seu relatório, a CONITEC objetivou avaliar o cenário de não resposta ao tratamento disponível no SUS e chegou a conclusão de que há substancial incerteza clínica dos benefícios para a população avaliada [4].

| Item | Descrição | Quantidade | Valor Unitário* | Valor Anual |
|---|---|---|---|---|
| DENOSUMABE | 60 MG/ML SOL2 INJ CT SER PREENC VD TRANS X 1 ML | | R$ 768,92 | R$ 1.537,84 |

* 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 denosumabe é produzido pela empresa Amgen Biotecnologia do Brasil sob o nome comercial Prolia® quando na apresentação de 60 mg/ml e Xgeva® na apresentação de 120

mg. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo foi elaborada tabela acima com o custo de um ano de tratamento.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico recomenda o denosumabe como uma opção de tratamento para a prevenção primária e secundária de fraturas por fragilidade osteoporótica somente em mulheres na pós-menopausa com risco aumentado de fraturas e que são incapazes de cumprir as instruções necessárias para administração de alendronato ou risedronato ou etidronato, ou que tenham intolerância ou uma contraindicação a esses tratamentos e que tenham, ainda, uma combinação de T-score a partir da densitometria óssea, idade e número de fatores de risco clínicos independentes para fratura. Os fatores de risco clínicos independentes para fratura incluem história de fratura de quadril dos pais, ingestão de quatro ou mais unidades de álcool por dia e artrite reumatoide [11]
.
O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomendou o reembolso do denosumabe com objetivo de aumento da massa óssea em mulheres com osteoporose pós menopáusica e alto risco de fratura (risco de 10-20% em 10 anos com fratura prévia ou >20% sem fratura) ou que tenham falhado ou não toleram o uso de outras terapias ou que tenham contraindicação a bifosfonatos. A condição para essa incorporação foi a redução do preço do medicamento em cerca de 50% [12]. Essa mesma agência fez uma revisão que incluiu a avaliação do uso de denosumabe como uma opção de tratamento de segunda linha para mulheres na pós-menopausa com intolerância ou resposta inadequada aos bisfosfonatos orais [13].
O denosumabe foi avaliado pela Conitec para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica (fratura patológica em vigência de tratamento) aos medicamentos disponíveis no SUS [4]. O plenário da Conitec deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação; para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios de denosumabe para a população avaliada, além de ser necessário investimento vultoso de recursos financeiros, em uma eventual incorporação.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento de densidade óssea em relação ao uso de bifosfonatos, com incerteza sobre impacto em fraturas em pacientes com uso prévio de bisfosfonatos.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** DENOSUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências disponíveis mostram que o denosumabe se mostrou superior na obtenção de melhora da densidade mineral óssea em comparação com a continuação do uso de bifosfonatos em pacientes com uso crônico destes (ganho adicional de cerca de 2% na densidade mineral óssea em 1 ano de tratamento). Entretanto, não há como afirmar que essa melhora da densidade mineral óssea se reverterá em diminuição do risco de fraturas. Em acréscimo, parecer recente da Conitec posiciona-se de forma desfavorável à incorporação do medicamento, mesmo para pacientes com doença grave e com história de falha terapêutica às alternativas disponíveis no SUS (4).

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose [Internet]. Report No.: PORTARIA No 451, DE 9 DE JUNHO DE 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf
2. on Osteoporosis NCDP, Prevention D. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Jama. 2001;285(6):785–95.
3. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. Clin Interv Aging. 2015;583–91.
4. CONITEC. Denosumabe e teriparatida para o tratamento indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde [Internet]. [citado 22 de abril de 2022]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220401_Relatorio_CP_14_Denosumabe_Teriparatida_Osteoporose.pdf
5. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract. dezembro de 2012;66(12):1139–46.
6. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 20 de agosto de 2009;361(8):756–65.
7. Wu J, Zhang Q, Yan G, Jin X. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. J Orthop Surg. dezembro de 2018;13(1):194.
8. Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song HJ, Kim SC. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. J Bone Miner Res. 2017;32(3):611–7.
9. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res. 2010;25(1):72–81.
10. Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of risk of osteoporotic fracture in denosumab vs alendronate treatment within 3 years of initiation. JAMA Netw Open. 2019;2(4):e192416–e192416.
11. NICE. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women [Internet]. NICE; [citado 11 de agosto de 2021]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/chapter/1-Guidance
12. CADTH. DENOSUMAB for Osteoporosis in Postmenopausal Women [Internet]. Disponível em: https://cadth.ca/denosumab-1
13. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Denosumab and Zoledronic Acid for Patients with Postmenopausal Osteoporosis: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, Cost Effectiveness, and Guidelines [Internet]. 2012. Disponível em: https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/ltc/Osteoporosis/Bisphosphonates%20for%20Postmenopausal%20Osteoporosis%202012.pdf

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Laudo de médico ortopedista descreve diagnóstico de osteoporose com história de fraturas em antebraços e pés (sem maiores detalhes). Relata, também, uso prévio de alendronato 70 mg por 13 anos (Evento 10, LAUDO3, Página 2). De fato, densitometria óssea anexa ao processo ratifica o diagnóstico osteoporose (Evento 1, EXMMED12, Página 1). A parte autora, além de osteoporose, possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, comórbido ao Transtorno de Ansiedade (Transtorno de Ansiedade Generaliza e Transtorno de Pânico) e à Fibromialgia (Evento 1, INIC1, Página 2 e Evento 1, ATESTMED7, Página 1). Em função disso, foi-lhe prescrito paroxetina de liberação prolongada na dose de 37,5 mg ao dia, venlafaxina 37,5 mg ao dia, canabidiol 79,14 mg/ml 6 gotas ao dia e denosumabe uma ampola de seis em seis meses. O presente parecer técnico versará sobre a utilização de denosumabe no tratamento de osteoporose.

A osteoporose consiste na diminuição da massa óssea e no comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em fragilidade do osso e, consequentemente, risco aumentado de fraturas. Mais recentemente se define a osteoporose como um distúrbio esquelético devido ao comprometimento da densidade e qualidade óssea levando ao risco aumentado de fraturas [1,2]. Estima-se haver cerca de 200 milhões de pessoas com osteoporose, no mundo. No Brasil as estimativas são variadas devido a questões epidemiológicas, mas variam de 15 a 33% entre as mulheres na pós-menopausa [3]. O diagnóstico de osteoporose é estabelecido pela medida da densidade mineral óssea ou pela ocorrência de fratura do quadril ou vértebras na idade adulta na ausência de trauma importante. A medição pela densitometria óssea do quadril e da coluna é a tecnologia usada para estabelecer ou confirmar um diagnóstico de osteoporose, prever o risco futuro de fraturas e monitorar pacientes. Para fins de diagnóstico, osteoporose é definida pela densidade mineral óssea no quadril ou na coluna lombar menor ou igual a 2,5 desvios-padrão abaixo da média de uma população de referência jovem-adulta [1,2].

O tratamento consiste em medidas não medicamentosas (exercício, prevenção de quedas e redução de fatores de risco como tabagismo e uso de álcool) e medicamentosas [2]. A suplementação de cálcio e vitamina D é o tratamento padrão na prevenção de fraturas [1], nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o tratamento medicamentoso passa a ser recomendado, sendo os bifosfonatos a primeira escolha de tratamento [2].