Nota Técnica 348579

Data de conclusão: 16/05/2025 00:23:26

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tuparendi/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 348579-A

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: Pregabalina 75mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido 2x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PREGABALINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PREGABALINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PREGABALINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

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

canandese encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, número necessário para tratar (NNT) de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN) (13). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PREGABALINA	75 MG CAP DURA13 CT BL AL PLAS TRANS X 56		R$ 153,42	R$ 1.994,46

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

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

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

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

Há evidências científicas? Sim

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

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

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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO8), trata-se de paciente com quadro de transtorno de ansiedade generalizada, depressão recorrente grave, fibromialgia e espondiloartropatia com radiculopatia. Devido a isso, paciente tem de forma recorrente dor lombar e em regiões da cabeça, pescoço, tronco e membros. Paciente já fez uso de analgésicos como dipirona, paracetamol e antiinflamatórios não esteroidais, não há relato de outros medicamentos para o quadro. Neste contexto, paciente vem em uso de duloxetina, pregabalina e pramipexol e pleiteia obter estes medicamentos por via judicial. Esta nota técnica versará sobre o uso da pregabalina no contexto da fibromialgia.
A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consonantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).
Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia têm baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos seus sintomas (5). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso

central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos (3).

Tecnologia 348579-B

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual 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 DULOXETINA

Via de administração: VO

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

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980. Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (23). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada. Comumente utilizada nas doses de 40 a 60 mg ao dia (24).
Duas revisões sistemáticas seguidas de metanálise de boa qualidade comparam a eficácia e tolerabilidade da duloxetina com outros antidepressivos utilizados no tratamento de TDM. A publicação de Cipriani e colaboradores (23), em 2012, identificou 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 5.735 participantes. Dentre eles, 11 estudos (n=3.304) compararam a duloxetina com inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros ISRN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo,

quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio - OR) de 1,62 com intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos (25).

Revisão seguida de metanálise publicada em 2018 (8) comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no tratamento de TDM. Os antidepressivos avaliados foram agomelatina, bupropiona, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, levomilnaciprano, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodona e vortioxetina. O desfecho primário foi eficácia, mensurada por meio de resposta ao tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas de depressão inferidos por escala específica. Duloxetina mostrou-se igualmente eficaz quando comparada às alternativas disponíveis pelo SUS, como a fluoxetina, a amitriptilina e a sertralina. Contudo, a sertralina e a fluoxetina foram melhor toleradas pelos participantes do que a duloxetina.

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

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

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

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual

CLORIDRATO DE DULOXETINA	60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL/AL X 30	R$ 100,98	R$ 1.312,74

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

O medicamento cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em setembro de 2024, selecionou-se alternativa de menor custo. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo anual de tratamento.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico, comparando a duloxetina às alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM.

Estudo europeu de Ramsberg e colaboradores buscou avaliar a custo-efetividade de diversos fármacos como primeira linha de tratamento farmacológico de TDM no contexto da atenção primária (38). Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade e os demais fármacos exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.

Em análise econômica, a CONITEC estimou um impacto orçamentário, ao final de cinco anos, de R$379 milhões a R$ 757 milhões ao incorporar-se a duloxetina para o tratamento da fibromialgia (22). Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (37). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por IRSN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos IRSN (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; IRSN (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões.

Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (39,40).

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

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

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

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate; 2020.
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, Stein DJ, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:90–100. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.180. Cited: in: : PMID: 21199968.
3. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, Dellavalle R, Danaei G, Ezzati M, Fahimi A, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310:591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805. Cited: in: : PMID: 23842577.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157:229–233. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.229. Cited: in: : PMID: 10671391.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, Kapczinski FP. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63:281–289.
7. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos: Consulta Rápida. Artmed; 2015.

8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Focus (Am Psychiatr Publ). 2018;16:420–429. doi: 10.1176/appi.focus.16407. Cited: in: : PMID: 32021580.
9. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD006532. doi: 10.1002/14651858.CD006532.pub2. Cited: in: : PMID: 19370639.
10. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD006534. doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2. Cited: in: : PMID: 22786497.
11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del Casale A, Tatarelli R, Baldessarini RJ. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol. 2009;24:177–190. doi: 10.1002/hup.1005. Cited: in: : PMID: 19229839.
12. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD006528. doi: 10.1002/14651858.CD006528.pub2. Cited: in: : PMID: 22161405.
13. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ. 2008;178:296–305. doi: 10.1503/cmaj.070693. Cited: in: : PMID: 18227449.
14. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006117. doi: 10.1002/14651858.CD006117. Cited: in: : PMID: 20091586.
15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61:540–560. doi: 10.1177/0706743716659417. Cited: in: : PMID: 27486148.
16. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
17. Goldenberg D. Initial treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromialgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H265051009.
18. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 2017;5. doi: 10.3390/biomedicines5020020. Cited: in: : PMID: 28536363.
19. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50:56–66.
20. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2024. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/dorcronica-1.pdf
21. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction.

Pharmacol Ther. 2001;92:179–212. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00169-3. Cited: in: : PMID: 11916537.
22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Availablefrom:http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210526_ReSoc277_duloxetina_dorneuropatica_fibromialgia.pdf.
23. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2. Cited: in: : PMID: 23076926.
24. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
25. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS Drugs. 2015;29:695–712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6. Cited: in: : PMID: 26293743.
26. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3. Cited: in: : PMID: 24385423.
27. de Farias ÁD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol. 2020;60:35. doi: 10.1186/s42358-020-00137-5. Cited: in: : PMID: 32641165.
28. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. JAMA. 2009;301:198–209. doi: 10.1001/jama.2008.944. Cited: in: : PMID: 19141768.
29. Sommer C, Alten R, Bär K-J, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, et al. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. Schmerz. 2017;31:274–284. doi: 10.1007/s00482-017-0207-0. Cited: in: : PMID: 28493231.
30. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2011;50:532–543. doi: 10.1093/rheumatology/keq354. Cited: in: : PMID: 21078630.
31. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11:516–527. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x. Cited: in: : PMID: 21199320.
32. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report. Portland (OR); 2011.
33. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2008;59:1279–1298. doi: 10.1002/art.24000. Cited: in: : PMID: 18759260.
34. Perrot S, Javier R-M, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. Rheumatology (Oxford). 2008;47:1117–1123. doi: 10.1093/rheumatology/ken110. Cited: in: : PMID: 18445628.
35. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD010585. doi: 10.1002/14651858.CD010585.pub2. Cited: in: : PMID: 29457627.
36. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis

and guideline]. Schmerz. 2012;26:297–310. doi: 10.1007/s00482-012-1172-2. Cited: in: : PMID: 22760463.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.
38. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PLoS One. 2012;7:e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003. Cited: in: : PMID: 22876296.
39. National Institute for Health and Care. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings [Internet]. 2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173.
40. National Institute for Health and Care. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO8), trata-se de paciente com quadro de transtorno de ansiedade generalizada, depressão recorrente grave, fibromialgia e espondiloartropatia com radiculopatia. Devido a isso, a paciente tem de forma recorrente dor lombar e em regiões da cabeça, pescoço, tronco e membros. A paciente já fez uso de analgésicos como dipirona, paracetamol e antiinflamatórios não esteroidais, não há relato de outros medicamentos para o quadro. Neste contexto, a paciente vem em uso de duloxetina, pregabalina e pramipexol e pleiteia obter estes medicamentos por via judicial. Esta nota técnica versará sobre o uso da duloxetina neste contexto.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida, de transtornos depressivos unipolares, seja de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento (6) .
Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (7). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (8). De fato,

metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (10), mirtazapina (12), paroxetina (13), sertralina (14), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (1,15).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (15). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (7,15). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).
Em paralelo, a fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (16,17). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%.
Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consonantes (18,19). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição.
Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, atualizado em 2024, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e de anticonvulsivantes (especificamente a gabapentina) no tratamento de dor crônica (20). De fato, medicamentos antidepressivos (como a duloxetina e a amitriptilina) e anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além de analgésicos potentes (como codeína e tramadol), são comumente utilizados no manejo dos sintomas de fibromialgia (21).