Nota Técnica 348583

Data de conclusão: 16/05/2025 00:48:05

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Marcos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 348583-A

CID: J45.8 - Asma mista

Diagnóstico: Asma mista

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: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Via de administração: VO

Posologia: Furoato de fluticasona + Xinafoato de salmeterol 25/125mg.

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: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento da asma a partir dos 4 anos de idade o SUS disponibiliza beclometasona, budesonida, fenoterol e salbutamol. A partir dos 6 anos, são disponibilizados também formoterol, formoterol/budesonida, salmeterol e prednisolona oral e prednisona oral (1).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O xinafoato de salmeterol é um medicamento de ação broncodilatadora da classe dos LABA. Age relaxando o tônus das vias aéreas e melhorando o fluxo expiratório, mas sem tratar o componente inflamatório da asma, por esse motivo, é utilizado em combinação a um CI. O propionato de fluticasona é um CI de ação anti-inflamatória, utilizado para reduzir os sintomas e as exacerbações da asma. Quando associado a agentes broncodilatadores inalatórios constitui o tratamento de diferentes condições respiratórias que envolvem inflamação das vias aéreas e comprometimento do fluxo de ar (1,2,5).

Uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada com o objetivo de comparar o controle da asma, a eficácia e a função pulmonar entre salmeterol/propionato de fluticasona e formoterol/ budesonida, em adultos e crianças (6). Foram incluídos cinco ECRs que avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com essas tecnologias. A razão de chances para exacerbações que necessitaram de tratamento com esteroides orais não foi menor com fluticasona/salmeterol (OR 0,89; IC95% 0,74 a 1,07, quatro estudos, 4.949 participantes). Da mesma forma, as chances de internação hospitalar com os dois tratamentos também foram semelhantes (OR 1,29; IC95% 0,68 a 2,47, quatro estudos, 4.879 participantes), bem como as chances de um evento adverso grave relacionado à asma (OR 1,47; IC95% 0,75 a 2,86, três estudos, 4.054 participantes). Por fim, os autores concluíram que a imprecisão estatística nas estimativas de efeito para exacerbações e eventos adversos graves não permitiu uma conclusão de qual terapia seria superior e que os resultados da função pulmonar mostraram que os medicamentos eram suficientemente semelhantes.

A partir das evidências disponíveis, a CONITEC deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do salmeterol/propionato de fluticasona, ressaltando que os estudos disponíveis não demonstraram diferença estatística significativa entre os desfechos analisados de eficácia como função pulmonar, qualidade de vida, exacerbações e hospitalizações.

Uma análise post-hoc de ECR duplo cego, comparou a eficácia de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (25/125 mcg; n=966) versus budesonida/formoterol (320/9 mcg n=947) (7) em indivíduos com 16 anos ou mais. O tempo até a primeira exacerbação foi similar entre os grupos. Entretanto, o uso de budesonida/formoterol levou a menor risco de hospitalizações/visitas à emergência que o uso de propionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol (Taxa de risco, do inglês Hazard Ratio (HR) 0,72; IC95% 0,53 a 0,98). Todos os tratamentos apresentaram efeitos similares na melhora da função pulmonar, dias de controle da doença e qualidade de vida.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
XINAFOATO SALMETEROL; PROPIONATO FLUTICASONA	DE(25+125) MCG12 SUS AER INAL DEOR CT FR AL X 120 ACION		R$ 68,94	R$ 827,28

* 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 associação xinafoato de salmeterol e propionato de fluticasona é produzida pelas indústrias farmacêuticas GlaxoSmithKline Brasil e Glenmark Farmacêutica Ltda., em diferentes concentrações e na forma de suspensão aerossol para inalação. Em consulta ao painel CMED em setembro de 2024 e de acordo com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), da Inglaterra, relata que há evidência de não inferioridade da associação fluticasona e salmeterol em relação aos dois medicamentos isoladamente. Além disso, esta agência coloca que ao considerar o uso da associação, os tomadores de decisão locais precisarão considerar seu uso junto com outras opções de tratamento, quando um corticoide inalatório mais um beta agonistas de longa duração for apropriado, de acordo com a diretriz britânica sobre o manejo da asma. Por fim, relata que, embora os dados publicados sejam limitados, parece haver eficácia e segurança semelhante da associação fluticasona e salmeterol em comparação com outros corticóides inalatórios e beta agonistas de longa duração (8).
A CONITEC, em sua avaliação técnica para incorporação da associação fluticasona/salmeterol ao SUS, deliberou que as evidências disponíveis demonstram que tanto o salmeterol/fluticasona quanto formoterol/budesonida são eficazes no tratamento da asma e que há incertezas da real economia da tecnologia pleiteada em comparação ao formoterol/budesonida, medicamento disponível no SUS (5).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle da asma e melhora da qualidade de vida com benefício semelhante àquele atingido com outros medicamentos da mesma classe farmacológica, como formoterol e budesonida, disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: PROPIONATO DE FLUTICASONA + XINAFOATO DE SALMETEROL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas disponíveis não são suficientes para atestar a superioridade do tratamento pleiteado frente ao oferecido pelo sistema público de saúde, em especial nos desfechos relacionados ao controle da asma e de qualidade de vida. Ou seja, a parte autora possui alternativas terapêuticas eficazes disponíveis no sistema público de saúde.

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. Portaria Conjunta nº 14, de 24 de Agosto de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-conjunta-no-14_pcdt_asma_.pdf

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Managment and Prevention. [Internet]. 2020. Disponível em: www.ginasthma.org

3. Menezes AMB, Wehrmeister FC, Horta B, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2015;18:204–13

4. Pizzichini MMM, Carvalho-Pinto RM de, Cançado JED, Rubin AS, Cerci Neto A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-2020. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2020;46(1).

5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Propionato de fluticasona/ xinafoato de salmeterol para tratamento da asma em pacientes a partir de 4 anos [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20211008_relatorio_propionato_de_fluticasona_xinafoato_de_salmeterol_cp83.pdf

6. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 7 de dezembro de 2011;(12):CD004106.

7. Kuna P. Treatment comparison of budesonide/formoterol with salmeterol/fluticasone propionate in adults aged > or = 16 years with asthma: post hoc analysis of a randomized, double-blind study. Clin Drug Investig. 2010;30(9):565–79.

8. Asthma: fluticasone/formoterol (Flutiform) combination inhaler | Advice | NICE [Internet]. NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/esnm3

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em pedido de antecipação de tutela, listam-se os transtornos de epilepsia, refluxo gastroesofágico, asma brônquica, ansiedade e déficit de atenção. Em breve laudo médico, colocam-se outras patologias, como Síndrome de Asperger e hipotireoidismo (Evento 106, OUT4, Página 1). Em processo, pleiteia-se provimento jurisdicional do

medicamento paroxetina, mas também de metilfenidato 10mg, omeprazol 20mg, topiramato 25mg, pantoprazol 20mg, metilfenidato 18mg e combinação de fluticasona com salmeterol 25/125mg.
Não foram identificados laudos médicos esclarecendo individualmente a indicação de cada um dos tratamentos pleiteados ou seja, sinais, sintomas ou entidade nosológica que se planeja tratar com cada medicamento, bem como alternativas terapêuticas previamente utilizadas. Acerca especificamente do pleito pela associação de fluticasona com salmeterol 25/125mg, comumente indicada no tratamento de asma, não consta maiores detalhes acerca do quadro, como limitação funcional e ocorrência de exacerbações com necessidade, ou não, de busca por atendimento de urgência.
A presente nota técnica avaliará a associação de fluticasona com salmeterol 25/125mg para tratamento de asma brônquica. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas e manifestação independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, em que há um aumento da responsividade dessas vias a diferentes estímulos, com consequente obstrução recorrente e reversível do fluxo aéreo. O diagnóstico é baseado na combinação de critérios clínicos e funcionais, obtidos por anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria) (1). De acordo com o relatório GINA, de 2019, a prevalência mundial de asma varia de 1% a 18%, representando mais de 330 milhões de pessoas afetadas. Destes, estima-se que 5% a 10% dos casos sejam de asma grave (2). No Brasil, estudos nacionais estimaram prevalência de diagnóstico de asma na população brasileira adulta de 4,4% e na de adolescentes de 12% (1,3).
O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar (1).
A fim de facilitar a compreensão do restante da presente nota técnica, descrevemos aqui os principais grupos farmacológicos utilizados no tratamento da asma e seus representantes (em negrito estão aqueles disponíveis no SUS):

- ICS ou CI (inhaled corticosteroids): corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona).
- SABA (short-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de curta ação (salbutamol, fenoterol, levalbuterol, terbutalina).
- LABA (long-acting beta-2 agonists): broncodilatadores agonistas adrenérgicos de ação longa (salmeterol, formoterol, olodaterol, indacaterol, arformoterol). Ainda, vilanterol, sendo esse disponível apenas em apresentações combinadas com representantes de outras classes.
- SAMA (short-acting muscarinic antagonist): broncodilatadores antimuscarínicos de ação curta (brometo de ipratrópio).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma, o tratamento é dividido em etapas de escalonamento (1). A partir dos 6 anos de idade, na etapa I o tratamento preferencial é CI + formoterol em doses baixas. Na etapa II, preconiza-se o uso de doses baixas diárias de CI + SABA de resgate ou a combinação de CI + formoterol intermitente e medicamento de resgate sempre que for necessário. Na etapa III, o tratamento preconizado é a

associação de CI em baixa dose + LABA diária + SABA de resgate ou CI em dose baixa + formoterol de manutenção. Na etapa IV, o tratamento preferencial é CI em dose média + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI dose média + formoterol de manutenção, diariamente e CI dose baixa + formoterol de resgate. Na etapa V, o tratamento preferencial é CI em dose alta + LABA em dose fixa diária + SABA de resgate ou CI em dose alta + formoterol em dose fixa diária de manutenção e CI dose baixa + formoterol de resgate. Em pacientes não controlados com esse tratamento, está indicado associar outro medicamento controlador como um imunobiológico. Em casos de difícil manejo, as Recomendações para o Manejo da Asma, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, sugerem a adição de brometo de tiotrópio ou de montelucaste ao esquema de CI e LABA (4).
A avaliação da resposta ao tratamento deve ser feita combinando parâmetros clínicos, questionário de controle da doença e parâmetros funcionais, como espirometria. Após alcançar o controle da asma e a manutenção desta, por no mínimo 3 meses, as doses devem ser ajustadas, visando o uso da menor dose possível para manter o controle da doença. A suspensão completa do tratamento não é recomendada. O tempo de tratamento não pode ser determinado nos casos de paciente respondedor, enquanto no caso de não respondedores, recomenda-se suspender o tratamento após 12 meses (1).

Tecnologia 348583-B

CID: F90.0 - Distúrbios da atividade e da atenção

Diagnóstico: Distúrbios da atividade e da atenção

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 METILFENIDATO

Via de administração: VO

Posologia: Cloridrato de metilfenidato 10 e 18mg - Tomar 1 comprimido por 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 METILFENIDATO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, para o manejo de TDAH, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece o metilfenidato de liberação imediata (14).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

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 METILFENIDATO

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 METILFENIDATO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O metilfenidato age inibindo e modulando a recaptação de neurotransmissores, em especial de dopamina e de noradrenalina,

no sistema nervoso central [19–21]. Presume-se que a ação do metilfenidato no alívio de sintomas do TDAH esteja associada aos seus efeitos na neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica; contudo, seu mecanismo de ação exato segue incerto [20,22]. Há diferentes formulações de metilfenidato, a de liberação imediata e as de liberação prolongada, como a pleiteada pela autora.

Para o caso em tela, solicita-se a formulação de metilfenidato de longa duração. É digno de nota que formulações de liberação prolongada mantém o princípio ativo original presente no medicamento de liberação imediata. Para transformar um medicamento de liberação imediata, disponível no SUS, em liberação prolongada, utilizam-se variadas tecnologias farmacêuticas destinadas a prolongar a ação do fármaco sem que, contudo, perca-se a bioequivalência dos produtos [24]. Enquanto medicamentos de liberação imediata podem representar a necessidade de uso de mais de um comprimido ao longo do dia, para que seja mantido nível sérico desejável ao longo do tempo, medicamentos de liberação prolongada fazem com que o fármaco seja liberado aos poucos mantendo a concentração sérica em um determinado nível considerado suficiente para o benefício do efeito terapêutico, por maiores períodos, desobrigando o paciente do uso de mais de um comprimido por dia, por exemplo [25]. Sendo assim, a principal diferença entre os dois reside na adesão ao tratamento e conforto posológico, uma vez que apesar de existir menor risco de flutuação das concentrações séricas com o uso da apresentação de liberação prolongada este efeito pode ser alcançado pelo uso apropriado e constante daquela tecnologia de liberação imediata.

Apesar da vantagem da dose única diária, múltiplos ensaios clínicos randomizados (ECR) evidenciaram eficácia semelhante entre as formulações [26–30]. Revisão sistemática e metanálise avaliou ECR voltados à análise da diferença de eficácia entre metilfenidato de liberação imediata e de liberação prolongada (23). Os resultados de eficácia foram controversos e a formulação de liberação prolongada apresentou maior número de eventos adversos quando comparada à liberação imediata (578 vs. 566). Destacou-se a baixa qualidade dos ensaios disponíveis, bem como a curta duração de seguimento (entre quatro e oito semanas). Publicada no mesmo período, outra revisão sistemática e metanálise buscou comparar as duas formulações (24). Reforçou-se a ausência de superioridade entre formulações, bem como o aumento discreto no número de eventos adversos em pacientes em uso de metilfenidato de liberação prolongada foi novamente apontado.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
CLORIDRATO DE METILFENIDATO	18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS PEAD OPC X 30	13	R$ 181,77	R$ 2.363,01

* 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 metilfenidato na apresentação de liberação prolongada está disponível em cápsulas de 10, 20, 30 e 40 mg e em comprimidos revestidos de 18, 36 e 54 mg. Em consulta à tabela CMED em setembro de 2024 e de acordo com a prescrição médica juntada ao processo, selecionou-se a opção de menor custo.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando o metilfenidato de liberação imediata e controlada adequadas ao contexto brasileiro, nem em busca específica a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia e segurança equivalentes entre a formulação de liberação prolongada (pleiteada em processo) e de liberação imediata (disponível no SUS).

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METILFENIDATO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do benefício em termos de conforto posológico, não há evidência científica demonstrando maior eficácia ou melhor perfil de segurança da formulação de metilfenidato de liberação prolongada quando comparado ao produto de liberação imediata. Há, portanto, alternativa disponível no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Scahill L, Schwab-Stone M. Epidemiology of ADHD in school-age children. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2000;9(3):541–55.
2. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr Opin Psychiatry. 2007;20(4):386–92.
3. Schmidt S, Petermann F. Developmental psychopathology: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). BMC Psychiatry. 2009;9(1):58.
4. Oscar Bukstein. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, course, assessment, and diagnosis. Uptodate. 2020.
5. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. J Abnorm Psychol. 2002;111(2):279.
6. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
7. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. The Lancet. 2015;385(9983):2190–6.
8. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr. 1998;133(4):544–51.

9. Jensen PS. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(12):1073–86.
10. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(2):147–58.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng87
12. Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. Expert Rev Neurother. 2005;5(1):107–21.
13. ATTENTION-DEFICIT SO, DISORDER H. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128(5):1007.
14. Jain U, Hechtman L, Quinn D, Turgay A, Yaremko J, Mutch C. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines. Tor Can CADDRA. 2006;
15. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Coghill D, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol (Oxf). 2014;28(3):179–203.
16. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007;46(7):894–921.
17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Metilfenidato e lisdexanfetamina para indivíduos com Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade. [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210319_Relatorio_601_metilfenidato_lisdexanfetamina_TDAH.pdf
18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Proposta de Escopo: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. [Internet]. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Enquete/Enquete20_Escopo_PCDT_TDAH.pdf
19. Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. Br J Pharmacol. 2006;147(S1):S82–8.
20. Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. Curr Neuropharmacol. 2008;6(4):322–8.
21. Heal DJ, Pierce DM. Methylphenidate and its isomers. CNS Drugs. 2006;20(9):713–38.
22. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(11).
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos e definições [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes/conceitos-e-definicoes
24. Leppik IE, Hovinga CA. Extended?release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate?release formulations. Epilepsia. 2013;54(1):28–35.
25. Pellock JM, Smith MC, Cloyd JC, Uthman B, Wilder B. Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. Epilepsy Behav. 2004;5(3):301–7.
26. Rothenberger A, Döpfner M. Observational studies in ADHD: the effects of switching to

modified-release methylphenidate preparations on clinical outcomes and adherence. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011;20(2):235.
27. Döpfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Müller G, et al. Comparative efficacy of once–a–day extended–release methylphenidate, two–times–daily immediate–release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004;13(1):i93–101.
28. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin® and once-daily EquasymTM XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15(8):450–9.
29. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. BMJ Open. 2013;3(3):e002312.
30. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, Pelaz A, Gagliano A, Doepfner M. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. BMC Psychiatry. 2013;13(1):237.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em sucinto laudo de médico especialista em cardiologia, a parte autora possui diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e, em função disso, encontra-se em tratamento com metilfenidato de liberação prolongada 18 mg ao dia (Evento 3, PROCJUDIC1, Página 12). Há laudo médico, elaborado em 2018, sugerindo que a parte fez uso do medicamento metilfenidato de liberação imediata, disponível na rede pública de saúde, na dose de 10 mg ao dia (Evento 3, PROCJUDIC3, Página 41). Não está claro se a parte fez uso combinado de ambos os medicamentos. Resta, também, incerta a resposta terapêutica que obteve ao utilizar o medicamento metilfenidato de liberação imediata, bem como o motivo de interrupção.
O presente parecer técnico avaliará a metilfenidato de liberação prolongada para tratamento de TDAH.
O TDAH é um dos distúrbios psiquiátricos mais frequentemente diagnosticados na infância, de forma que a prevalência estimada de TDAH entre crianças e adolescentes varia entre 3% a 5% dependendo do sistema de classificação utilizado [1–3]. Usualmente, a doença persiste na vida adulta, acometendo cerca de 3,4% da população em geral [4,5].
Em linhas gerais, o diagnóstico de TDAH baseia-se no reconhecimento de desatenção excessiva, hiperatividade e impulsividade, com evidente prejuízo em funcionamento social ou acadêmico, em crianças menores de 12 anos de idade [6]. Em adultos, o TDAH caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade, inquietação e disfunção executiva com importante impacto na atividade laboral do paciente. Adultos com TDAH são mais frequentemente desempregados do que a população em geral e, quando empregados, exibem menor produtividade. Ademais, envolvem-se mais frequentemente em acidentes que culminam em maior taxa de mortalidade [7,8].
Distúrbios psicológicos associados são comuns no TDAH, ocorrendo em quase 40% dos pacientes [9]. Os transtornos mentais mais associados ao TDAH compreendem transtorno desafiador de oposição, transtorno de conduta, depressão, ansiedade, tiques, dificuldades de aprendizado e déficits cognitivos [10].
Segundo protocolos internacionais, juntamente com estratégias não-medicamentosas

(psicoterapias), o uso de estimulantes, como o metilfenidato (independentemente se de ação imediata ou de longa duração), são recomendados como primeira linha de tratamento para crianças maiores de cinco anos de idade diagnosticadas com TDAH [11–16]. Para adultos, há possibilidade de tratamento medicamentoso com estimulantes (primeira linha de tratamento - anfetaminas, metilfenidato) e não-estimulantes (atomoxetina, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina) [11,12].

Tecnologia 348583-C

CID: F41.1 - Ansiedade generalizada

Diagnóstico: Ansiedade generalizada

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 20mg - Tomar 2 comprimidos por 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 PAROXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há inúmeras alternativas disponíveis pelo SUS. Entre elas, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina e sertralina.

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) (12). 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 (13,14). 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 (13). A dose recomendada para a maioria dos pacientes é de 20 mg/dia, podendo-se alcançar 60 mg/dia (12).
A paroxetina mostrou-se mais eficaz do que placebo no controle dos sintomas de ansiedade (15–17). Contudo, a fim de justificar a prescrição de paroxetina ao caso em tela, deve-se comprovar sua superioridade em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS, como a sertralina, a fluoxetina e a amitriptilina. Nessa linha, revisão sistemática e meta-análise em

rede, publicada em 2019 em revista de alto impacto, avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos utilizados para TAG. Foram incluídos 89 estudos, totalizando 25.441 pacientes, que fizeram uso de 22 medicamentos diferentes ou de placebo. Fluoxetina (MD -2,43 95%IC -3,74 a -1,16), sertralina (MD -2,88 95%IC -4,17 a -1,59) e paroxetina (MD -2,29 95%IC -3,11 a -1,47) mostraram-se igualmente eficazes; a paroxetina, entretanto, aumentou o risco de interrupção de tratamento (RR 1,24 95%IC 1,03 a 1,50), diferentemente da fluoxetina (RR 1,36 95%IC 0,57 a 3,15) e da sertralina (RR 0,94 95%IC 0,65 a 1,35).
Publicada em 2020, uma revisão sistemática buscou comparar a eficácia de antidepressivos no tratamento de transtornos de ansiedade (19). Foram incluídos 57 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, totalizando 16.056 participantes. Dentre eles, quatro avaliaram a paroxetina no controle de sintomas de ansiedade em pacientes diagnosticados com TAG. A paroxetina foi comparada diretamente apenas a placebo e à venlafaxina. Dessa forma, desconhece-se superioridade em eficácia e tolerabilidade da paroxetina quando comparada a amitriptilina, alternativa disponível no SUS.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PAROXETINA	CLORIDRATO DE PAROXETINA 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	13	R$ 31,12	R$ 404,56

* 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.

Atualmente, o princípio ativo paroxetina 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. Trata-se do medicamento genérico produzido pela empresa CIMED INDUSTRIA S.A. e vendido na forma farmacêutica de comprimidos. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) era de R$ 31,12 para cada caixa de 30 comprimidos de cloridrato de paroxetina 20 mg. Para um ano de tratamento, serão necessárias 13 caixas. O valor total para o tratamento anual é de R$ 404,56.
Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando paroxetina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TAG. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, recomenda a utilização de paroxetina como segunda linha de tratamento de transtornos de ansiedade, depois de falha com escitalopram ou com sertralina (20–23).
É digno de nota estudo comparando a custo-efetividade do tratamento de TAG realizado com escitalopram e com paroxetina (21). O escitalopram mostrou-se mais eficaz e melhor tolerado do que a paroxetina, acarretando menor impacto econômico: os custos totais esperados de nove meses de tratamento foram £ 1.408 ($ 2.560) mais baixos para os pacientes tratados com escitalopram do que para os pacientes tratados com paroxetina.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio da severidade dos sintomas de ansiedade equiparável aos medicamentos disponíveis no sistema público de saúde.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de paroxetina no tratamento de TAG possui embasamento científico adequado: estão disponíveis estudos de elevada qualidade metodológica indicando ação da paroxetina no alívio dos sintomas de ansiedade e, após remissão dos sintomas, na redução no número de recaídas. Contudo, segundo relatório médico, a parte autora segue com múltiplas alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS no que tange a primeira linha de tratamento de TAG.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68(2):92–100.
2. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. J Bras Psiquiatr. 2016;65(1):28–35.
3. Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390(10100).
4. Konnopka A, König H. Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2020;1–13.
5. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. N Engl J Med. 2015;373(21):2059–68.
6. Baldwin D, Stein M, Hermann R. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Waltham, MA: UpToDate. 2020;
7. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik S-L, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. Arch Intern Med. 2006;166(19):2109–16.
8. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16(2):77–84.
9. 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.
10. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(11):1669–81.
11. Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for

generalized anxiety disorder (GAD). Cochrane Database Syst Rev Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;
12. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
13. Naguy A. Paroxetine: Into Oblivion? Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(1).
14. Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. Psychopharmacol Bull. 2016;46(1):77.
15. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(3):250–8.
16. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2003;160(4):749–56.
17. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. 2000;
18. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9(1):79.
19. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller?Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta?analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. Depress Anxiety. 2019;36(3):198–212.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment [Internet]. 2013. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg159/chapter/1-Recommendations
21. J? rgensen TR, Stein DJ, Despiegel N, Drost PB, Hemels ME, Baldwin DS. Cost-effectiveness analysis of escitalopram compared with paroxetine in treatment of generalized anxiety disorder in the United Kingdom. Ann Pharmacother. 2006;40(10):1752–8.
22. 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
23. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. [Internet]. 2011. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em sucinto laudo de médico especialista em cardiologia, a parte autora possui diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e, em função disso, encontra-se em tratamento com paroxetina 20 mg ao dia (Evento 48, Laudo 2). Com base nos medicamentos previamente pleiteados em processo, entende-se que a parte fora tratada com sertralina e que se optou pela mudança para paroxetina. O presente parecer técnico avaliará a paroxetina para tratamento de TAG.
No Brasil, o TAG é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral (1,2). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetadas por transtornos de ansiedade, resultando em aproximadamente 26 milhões de anos vividos com incapacidade (3). Tem-se, portanto, elevado impacto econômico (4). O TAG caracteriza-se pela combinação de medo e preocupação excessivos, de difícil controle, causando importante prejuízo no funcionamento individual (5,6). A preocupação apresenta-se de forma multifocal,

envolvendo inúmeros aspectos da vida - por exemplo, finanças, relações interpessoais, saúde e futuro. Sintomas físicos inespecíficos, como dor e alterações em trato gastrointestinal, também podem estar presentes. Trata-se de uma doença crônica cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta (5). Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de TAG possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) (7).

Para o tratamento, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas (8,9). Como primeira linha de tratamento, utilizam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (entre eles, a sertralina, disponibilizada no componente especial da assistência farmacêutica do estado) ou os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina. Após seis semanas de uso de dose otimizada, apenas entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN (10,11). Há evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG (11). Em função de seu perfil de segurança, uma diretriz internacional sugere os antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento (9). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade.