Nota Técnica 352993

Data de conclusão: 24/05/2025 11:29:56

Paciente

Idade: 81 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caçapava do Sul/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 Santa Cruz do Sul

Tecnologia 352993-A

CID: G20 - Doença de Parkinson

Diagnóstico: Doença de Parkinson

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: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: Edoxabana 30mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, tendo em vista que não há relato de episódio de tromboembolismo venoso em documentos médicos, a principal conduta disponível no SUS é expectante. Caso se opte pelo tratamento profilático, o SUS tem como alternativa para esta indicação a varfarina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A edoxabana é um fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando em uma diminuição da atividade do complexo protrombinase com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina (7,8). Sua administração é oral e sua ação anticoagulante é previsível, não requerendo monitorização (9).
Na profilaxia primária de tromboembolismo venoso, a edoxabana foi avaliada em pacientes em internação hospitalar, especificamente para a realização de procedimentos de grande porte (10). Novamente, reforça-se que, com base em documentos médicos, entende-se que a parte autora não foi submetida a procedimento de grande porte nem encontra-se em internação hospitalar. Ainda assim, no contexto de cirurgia de grande porte, apresentou resultados equiparáveis a alternativas disponíveis no SUS, como a varfarina.
No que tange à profilaxia secundária, a eficácia da edoxabana com alternativa à varfarina em pacientes com tromboembolismo venoso foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e de não inferioridade (11). Todos os pacientes foram inicialmente tratados com heparina e depois randomizados para um dos grupos do estudo. Um total de 4.921 pacientes que apresentaram TVP e 3.319 pacientes com TEP foram randomizados para receber edoxabana 60 mg uma vez ao dia, ou 30 mg uma vez ao dia (no caso de pacientes com depuração da creatinina de 30 a 50 ml por minuto ou peso corporal abaixo de 60 kg), ou para receber varfarina. Os pacientes receberam o medicamento do estudo por 3 a 12 meses. O desfecho primário de eficácia foi novo episódio de TEV sintomático. O desfecho primário de segurança foi hemorragia grave ou não grave clinicamente relevante.
Entre os pacientes que receberam varfarina, o tempo na faixa terapêutica foi de 63,5%. Edoxabana foi não inferior à varfarina em relação ao desfecho primário de eficácia, que ocorreu em 130 pacientes no grupo de edoxabana (3,2%) e 146 pacientes no grupo de varfarina (3,5%) (RR 0,89 IC95% 0,70 a 1,13). Por sua vez, o desfecho de segurança ocorreu em 349 pacientes (8,5%) no grupo de edoxabana e 423 pacientes (10,3%) no grupo de varfarina (RR 0,81 IC95% 0,71 a 0,94). Sangramento maior ocorreu em 56 pacientes (1,4%) no grupo de edoxabana e em 66 pacientes (1,6%) no grupo de varfarina (RR 0,84 IC95% 0,59 a 1,21). As taxas de outros eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
EDOXABANA	60 MG COM REV13 CT BL AL AL X 30		R$ 84,98	R$ 1.104,74

Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 18%). 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 nº 15, de 21 de setembro de 2018, o CAP é de 20,16%.
A edoxabana é fabricada pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda na forma farmacêutica de comprimidos revestidos com apresentações de 15, 30 e 60 mg. Com consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em novembro de 2024, e de acordo com a prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela de custo acima.
Embora a CONITEC não tenha publicado nenhum relatório que inclua análise da edoxabana para a condição em questão, em 2016 a comissão avaliou o uso de outros fármacos desta classe versus a varfarina na prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial não valvar. O relatório apresenta valor anual para o tratamento diário com varfarina, incluindo os custos dos exames de monitoramento, que devem ser realizados mensalmente, avaliado em R$80,15 (12). Mesmo não sendo uma avaliação feita na mesma condição clínica aqui estudada, o acompanhamento da anticoagulação em ambas as indicações é o mesmo e podemos transpor esses dados para a prevenção de eventos tromboembólicos. Ainda que ressalvadas as diferenças por inflação, observa-se marcante diferença ao valor estimado para o tratamento com varfarina e o custo anual apontado acima para o tratamento com a edoxabana.
O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a edoxabana como opção de tratamento e prevenção da trombose venosa profunda e embolia pulmonar em adultos. A agência também considerou a rivaroxabana custo-efetiva quando comparada à varfarina apontando para um valor incremental que varia entre 17 e 23 mil libras por QALY (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Primeiramente, frisa-se que, dada a escassez de informações em documentos médicos, a indicação da edoxabana, no contexto em tela, não está clara. Reforça-se que a edoxabana, tal qual outros anticoagulantes orais, aumenta risco de sangramentos, inclusive de hemorragias graves, como intracraniana (14,15). A fim de que os seus benefícios superem os riscos, é essencial que sua indicação seja clara.
Tanto na profilaxia primária quanto na secundária - ou seja, a despeito de sua indicação -, as evidências disponíveis da edoxabana para a prevenção de eventos tromboembólicos sugerem eficácia e segurança equiparáveis à varfarina, medicamento disponível no SUS. Por fim, no contexto do SUS, a relação custo-efetividade da edoxabana, quando comparada à varfarina, parece favorecer o tratamento já 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. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults . Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults
2. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE). Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018, citado em 22 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857.
3. Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M. Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. Crit Care Med. novembro de 2011;39(11):2413–8.
4. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. janeiro de 2016;106(1):4–12.
5. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, et al. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. Thromb Res. 2014;133(6):1016-22. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.009.
6. Raskob G, Cohen AT, Eriksson BI, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement: a randomised double-blind dose-response study. Thromb Haemost. 2010;104(3):642-9. doi:10.1160/TH10-02-0142.
7. Leung, LLK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 8 Maio 2020 [citado 21 de setembro de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects
8. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments. European Journal of Internal Medicine. 1o de dezembro de 2019;70:1–7.
9. Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E, Galán AM. The pharmacokinetics of edoxaban for the prevention and treatment of venous thromboembolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol. março de 2014;10(3):445–58.
10. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Adv. 2019;3(23):3898-944. Available from: https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/23/3898/429211/American-Society-of-Hematology-2019-guidelines-for
11. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(15):1406. Epub 2013 Aug 31.
12. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Apixabana, rivaroxabana e dabigatrana em pacientes com fibrilação atrial não valvar. 2016 fev. Report No.: 195.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Technology appraisal guidance [TA354]. Published date: 26 August 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta354

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Cabe constar que as informações médicas sobre a paciente em tela são limitadas, mesmo após questionamento por parte do TelessaúdeRS. Em documento médico (Evento 92, LAUDO3, Página 1), coloca-se que a parte autora possui diagnóstico de distúrbio da coagulação, comórbido a Doença de Parkinson e de depressão. Sem maiores especificações acerca da dose utilizada, do tempo de uso em dose otimizada e do motivo de interrupção, indica-se que a parte fora previamente tratada com clopidogrel. Justifica-se o uso de anticoagulação “pós comprometimento motor de membros inferiores por fratura” e por “risco de trombose e embolia". Ressalta-se que não há descrição, em documentos médicos, de episódio prévio de tromboembolismo venoso. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos edoxabana, duloxetina e pregabalina.
A partir da leitura dos trâmites processuais que se deram depois do pedido de complementação, supõe-se que a parte tem dificuldade em acessar cuidados em saúde para obter documento médico com maiores detalhes.
Diante deste quadro, identificamos uma fragilidade importante na atenção à saúde desse paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que o paciente seja vinculado à uma equipe de atenção primária, na qual poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis na rede pública.
O presente parecer técnico versará sobre o uso de edoxabana para a prevenção de trombose venosa profunda (TVP) e a tromboembolia pulmonar (TEP). Seguem nesse mesmo evento notas técnicas sobre os outros pleitos.
A TVP e a TEP são formas de tromboembolismo venoso (TEV). A TEP é caracterizada pela oclusão de uma ou mais artérias por trombos (coágulos) que se originam em outro local, comumente de veias de grosso calibre das pernas ou da pelve (TVP) (1,2). A incidência anual de TEP é estimada em aproximadamente 1 a cada 1000 nos Estados Unidos (3). A taxa de mortalidade padronizada por idade para TEP no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (4). Os fatores de risco para embolia incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (1,2).
A anticoagulação pode ser indicada como profilaxia primária e secundária. Brevemente, a prevenção primária engloba ações tomadas para prevenir o desenvolvimento inicial de uma doença em pessoas que ainda não apresentam sinais ou sintomas da condição. Ou seja, o objetivo é impedir a ocorrência de doenças em indivíduos com fatores de risco conhecidos, mas sem histórico da doença em questão. A prevenção secundária, por sua vez, diz respeito às intervenções realizadas para evitar a recorrência ou complicações de uma doença que o paciente já apresentou. No que tange a indicação de anticoagulação oral, como ocorre no contexto em tela, a profilaxia é predominantemente secundária. De fato, a tromboprofilaxia pode ser indicada em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas, como cirurgia de fratura de quadril e artroplastia total de quadril ou joelho; contudo, trata-se de profilaxia de curta duração, por cerca de duas semanas (5,6). Em documentos médicos, há descrição exclusivamente de fratura prévia, sem informações acerca do tipo de fratura e dos tratamentos anteriormente realizados.

A anticoagulação é a base da terapia para TEV. O objetivo da anticoagulação é a prevenção de trombose recorrente, embolização e morte, cujo risco é maior nos primeiros três a seis meses após o diagnóstico. Após a anticoagulação inicial nos primeiros 5 a 10 dias, os pacientes com TEV precisam de terapia por um período mais prolongado, sendo que parte destes pacientes podem precisar desta terapia por toda a vida. Existem diferentes classes farmacológicas que exercem efeito anticoagulante. Dentre estes, a anticoagulação para terapia de manutenção (como do caso em tela) recai sobre duas classes de medicamentos: os antagonistas da vitamina K, em que seu principal representante é a varfarina e os anticoagulantes diretos (DOACS, do inglês, Direct Oral Anticoagulants), em que um dos seus representantes é a edoxabana (medicamento pleiteado no processo).

Tecnologia 352993-B

CID: G20 - Doença de Parkinson

Diagnóstico: Doença de Parkinson

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 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina.

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 (TDM) e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (25). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de TDM; 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.
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 (25), 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 de 1,62 com intervalo de confiança 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 (26).

Revisão seguida de metanálise mais recente, publicada em 2018 (17), 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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DULOXETINA	60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30	13	R$ 194,62	R$ 2.530,06

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

Em consulta à tabela CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para tratamento de um ano.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico, comparando a duloxetina às alternativas disponíveis no SUS no tratamento de TDM. Cabe comentar que, uma vez que o benefício do fármaco é comparável e que seu custo é superior às alternativas disponíveis no sistema único de saúde, esperar-se-iam resultados desfavoráveis em eventual análise de custo-efetividade, ainda que não tenha sido realizada.

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 (27). O estudo incorpora os resultados de uma das metanálises previamente citadas, e

também estimativas de taxa de resposta construídas através de metanálise em rede. 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia no controle do TDM 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para benefício de uso de duloxetina quando comparada a placebo. Não foi, contudo, observada superioridade ao tratamento ativo, como à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Por fim, 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, que tem potencial de provocar importante impacto orçamentário no sistema de saúde, considerando a prevalência das condições para as quais é elegível, com prejuízo indireto à toda população assistida pelo SUS.

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. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(6):511–8.
5. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(11):993–9.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama. 2003;289(23):3095–105.
7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-

national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276(4):293–9.
8. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. Am J Psychiatry. 2008;165(3):342–51.
9. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
10. Lyness JM. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
11. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. N Engl J Med. 2019;380(6):559–68.
12. Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. J Gen Intern Med. 2006;21(9):926–30.
13. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(12):1265–73.
14. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. J Clin Psychiatry. 2008;69(7):12444.
15. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
16. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
17. 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.
18. 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).
19. 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).
20. 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.
21. 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).
22. 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.
23. 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).
24. 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.
25. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti?depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(10).
26. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. CNS Drugs. 2015;29(8):695–712.

27. 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(8):e42003.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Cabe constar que as informações médicas sobre a paciente em tela são limitadas, mesmo após questionamento por parte do TelessaúdeRS. Em documento médico (Evento 92, LAUDO2, Página 1) é descrito que a parte autora possui diagnóstico de Doença de Parkinson e de depressão. Há também descrição de tratamento prévio com amitriptilina e com fluoxetina, sem maiores especificações acerca da dose utilizada, do tempo de uso em dose otimizada e do motivo de interrupção. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos edoxabana, duloxetina e pregabalina.
A partir da leitura dos trâmites processuais que se deram depois do pedido de complementação, supõe-se que a parte tem dificuldade em acessar cuidados em saúde para obter documento médico com maiores detalhes.
Diante deste quadro, identificamos uma fragilidade importante na atenção à saúde desse paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que o paciente seja vinculado à uma equipe de atenção primária, na qual poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis na rede pública.
O presente parecer técnico versará sobre o pleito de duloxetina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior. Seguem nesse mesmo evento notas técnicas sobre os outros pleitos.
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). O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade (4,5). O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens (6). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios (7–10).
O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde (11–14). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e

pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (9).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (15). Mensurados por meio da 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. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (16). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.
Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (17). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (18), citalopram (19), duloxetina (20), escitalopram (18), imipramina (19) , mirtazapina (21), paroxetina (22), sertralina (23), 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 (1,24).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (24). 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 (16,24). 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).

Tecnologia 352993-C

CID: G20 - Doença de Parkinson

Diagnóstico: Doença de Parkinson

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 50mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, conforme consta em ficha técnica elaborada pela CONITEC, estão disponíveis inúmeras alternativas (14). Entre elas, amitriptilina, clomipramina, carbamazepina, gabapentina, ácido valpróico e morfina. Além disso, o SUS disponibiliza tratamentos não farmacológicos que podem ser utilizados no tratamento da dor.

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 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 (14,15). A pregabalina se provou eficaz no manejo da dor neuropática (16–18), sendo que para seu tratamento, tanto em adultos quanto idosos, a faixa terapêutica recomendada é de 150 a 600 mg, sendo a dose inicial recomendada de 150 mg/dia (19).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2019, avaliou ensaios clínicos randomizados, duplos-cego, com duração mínima de duas semanas de pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática (20). 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 pós-traumática mista ou não classificada, foram encontrados 4 estudos de qualidade baixa a moderada, somando 1.367 participantes. Evidenciou-se que mais participantes obtiveram, pelo menos, 30% de redução da intensidade da dor com pregabalina 600 mg do que com placebo (48% vs. 36%; risco relativo (RR) =1,2, intervalo de confiança (IC) 95% 1,1-1,4; número necessário a tratar (NNT)=8,2, IC95% 5,7-15) e exibiram redução de, pelo menos, 50% da intensidade da dor (34% vs. 20%; RR=1,5, IC95% 1,2-1,9; NNT=7,2, IC95% 5,4-11). Sonolência (12% vs. 3,9%) e tonturas (23% vs. 6,2%) foram os eventos adversos mais comuns com pregabalina. Com relação a eventos adversos graves, a frequência foi semelhante entre participantes em uso de placebo e pregabalina 300 mg (3,1% vs. 2,6%; RR=1,2, 95%IC 0,8-1,7), bem como entre participantes em uso de placebo e pregabalina 600 mg (3,4% vs. 3,4%; RR=1,1, 95%IC 0,8-1,5). Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo NICE como um dos dois tratamentos de primeira linha para pacientes com dor neuropática (21).

Para o caso em tela, com diagnóstico de dor crônica, é possível generalizar dados provenientes de pesquisas envolvendo pacientes com diagnóstico de dor crônica no contexto de fibromialgia. Revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam a pregabalina com a gabapentina indiretamente, por metanálise em rede. Em uma destas revisões, 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 (22). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos na comparação com gabapentina. Em relação à segurança da pregabalina versus placebo, o número necessário para causar dano (NNH), calculado considerando os pacientes que abandonaram o tratamento com pregabalina por eventos adversos foi de 9,5, variando entre 7,6 e 12,8. Os eventos adversos que levaram ao abandono incluem tontura, sonolência, aumento de peso e piora no desempenho cognitivo.

Uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre

os tratamentos, com risco relativo de 1,21 (IC95% 0,79 a 1,81) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 a 1,61) se considerada pregabalina 450 mg/dia (23). Ainda, foi avaliada diferença no risco de descontinuidade do tratamento como consequência dos eventos adversos. Para este desfecho, o risco relativo da comparação entre as duas alternativas terapêuticas também não mostrou diferença, sendo estimado em 1,03 (IC95% 0,51 a 1,91) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 a 1,43) se considerada pregabalina 450 mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.

Por fim, em metanálise executada pelo governo canandese, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, 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)(24). 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%).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PREGABALINA	50 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30	25	R$ 34,62	R$ 450,06

* 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 novembro 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$ 80.494.723,86 a R$ 404.963.146,83, se incorporada a pregabalina no tratamento de dor neuropática.

Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (21). 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 inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (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) fosse 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: para o controle de dor, tanto neuropática quanto fibromiálgica, espera-se eficácia superior ao placebo, mas 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: O presente parecer desfavorável baseia-se predominantemente na ausência de indicação clara em documentos médicos - ou seja, não constam em documentos médicos sinais, sintomas ou entidade nosológica que justifique a prescrição de pregabalina à parte autora.
Ainda que houvesse justificativa adequada para a prescrição, a evidência científica disponível aponta para benefício de uso de pregabalina quando esta é comparada a placebo, mas não parece haver benefício nos estudos que a compararam com tratamento ativo, disponível pelo SUS.
Caso trate-se de prescrição com vistas ao tratamento de dor crônica, como documento médico sugere, ao descrever fratura com comprometimento, destaca-se que o SUS dispõe de diversas opções para tratamento da dor crônica. Nesse ponto, ressalta-se que, para afirmar refratariedade ao tratamento, é necessário teste terapêutico por tempo mínimo de uso de dose otimizada. Em relação a custo-efetividade, não encontramos estudos na realidade brasileira; no entanto, a pregabalina não se mostrou a alternativa mais custo-efetiva no Canadá.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. 2018;3(2).
2. 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
3. Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain. 2010;
4. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. Pain. junho de 2018;159(6):1176–7.
5. Kosek E, Cohen M, Baron R, Mico JA, Rice ASC. Reply. Pain. junho de 2018;159(6):1177–8.
6. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review.

Curr Med Res Opin. junho de 2019;35(6):1011–8.
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. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 29 de abril de 2008;70(18):1630–5.
9. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. JAMA. 8 de julho de 1998;280(2):147–51.
10. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain; 2000.
11. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet Lond Engl. 25 de junho de 2011;377(9784):2226–35.
12. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.
13. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pd.
14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf
15. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
16. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Em Elsevier; 2010. p. S3–14.
17. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2001;26(1–2):123–8.
18. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17(9):1113-e88.
19. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
20. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
21. Tan T, Barry P, Reken S, Baker M. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. Bmj. 2010;340.
22. 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(1–2):69–81.
23. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta?analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11(6):516–27.
24. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Cabe constar que as informações médicas sobre a paciente em tela são limitadas, mesmo após questionamento por parte do TelessaúdeRS. Na solicitação de complementação de informações se questionou especificamente a indicação (entidade nosológica, sinal ou sintoma) que se pretende tratar com a pregabalina, bem como tratamentos tratamentos previamente realizados. Em função disso, juntou-se em processo novo laudo médico, elaborado por prescritor diferente daquele que assinou o primeiro documento anexo bem como as receitas médicas. O novo documento não responde aos questionamentos acerca da indicação do medicamento pregabalina. Apenas esclarece que a parte autora possui diagnóstico de distúrbio da coagulação, comórbido a Doença de Parkinson e de depressão (Evento 92, LAUDO3, Página 1).
A partir da leitura dos trâmites processuais que se deram depois do pedido de complementação, supõe-se que a parte tem dificuldade em acessar cuidados em saúde para obter documento médico com maiores detalhes.
Diante deste quadro, identificamos uma fragilidade importante na atenção à saúde desse paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que o paciente seja vinculado à uma equipe de atenção primária, na qual poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis na rede pública.
A fim de facilitar o seguimento do processo, optou-se pela elaboração de parecer técnico acerca do uso de pregabalina para tratamento de dor crônica. Trata-se de indicação frequente do medicamento e, parece-nos, pertinente ao contexto em tela, tendo em vista a descrição de fratura. Seguem nesse mesmo evento notas técnicas sobre os outros pleitos.
A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (1). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (2). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesa?o de tecidos o?sseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesa?o ou disfunc?a?o do sistema nervoso) ou mista (3).
Há três mecanismos biológicos implicados na dor: o nociceptivo, o nociplástico e o neuropático (4–6). Estes frequentemente coexistem, o que por vezes culmina na denominação de dor mista. A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável, como ocorre na osteoartrose, na artrite reumatóide e nas dores músculo-esqueléticas em geral (7). A dor nociplástica caracteriza-se por hipersensibilidade em tecido não lesionado, manifestando-se por sensação de peso e tensão. Por exemplo, a fibromialgia, a síndrome de dor regional complexa e a síndrome do intestino irritável (4). Por fim, a dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. O paciente comumente descreve a dor neuropática como "queimação, agulhadas, dormências" em uma distribuição anatômica específica (8). Para o diagnóstico de dor neuropática, além das características específicas da dor, faz-se necessário o diagnóstico de uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia.
Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta

algum grau de dor crônica (9), resultando em significativo impacto econômico (10,11).
As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisiatria, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (12). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que o medicamento não é foco único do tratamento.
Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (11): em pacientes que apresentam dor neuropática crônica, menos de 50% responderão à primeira linha de tratamento (9).
De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (PCDT) de dor crônica, elaborado pelo Ministério da Saúde em 2012, opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento da dor neuropática englobam medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (7). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (7,11,12). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Nesse sentido, vale destacar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (13). Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (12).