Nota Técnica 361172

Data de conclusão: 10/06/2025 15:25:22

Paciente

Idade: 40 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Tapejara/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Passo Fundo

Tecnologia 361172-A

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PROPRANOLOL

Via de administração: VO

Posologia: Propranolol 80mg, 01 comprimido ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PROPRANOLOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não informado.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PROPRANOLOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PROPRANOLOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PROPRANOLOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cloridrato de propranolol é um medicamento da classe dos betabloqueadores, este grupo de medicamentos age bloqueando os receptores beta-adrenérgicos, inibindo as respostas cronotrópicas, inotrópicas e vasoconstritoras, causando redução na frequência e na contratilidade cardíaca, com repercussão na pressão arterial. Além disso, segundo a bula, é indicado para controle da ansiedade e taquicardia por ansiedade.
O propranolol encontra-se incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), integrando o Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva de aquisição e fornecimento é dos municípios, conforme disposto pela Portaria do Ministério de Saúde nº 1555/2013 e pactuado pela Comissão Intergestores Bipartite do Rio Grande do Sul conforme Resolução CIB/RS nº 459/2017. Para ter acesso a este medicamento, a autora deve dirigir-se à sua farmácia básica municipal.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
PROPRANOLOL	CLORIDRATO DE 80 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30	13	R$ 5,05	R$ 65,65

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em abril de 2025, e de acordo com informações de prescrições e laudos médicos juntados aos autos, foi elaborada a tabela acima estimando os custos para um ano de tratamento.

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: PROPRANOLOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A partir do acima exposto somos desfavoráveis ao presente pleito de obtenção do fármaco por via judicial, haja vista ser de responsabilidade do município a aquisição e fornecimento do medicamento, e recomendamos acesso administrativo ao mesmo nos moldes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, com prescrição de acordo com as apresentações disponíveis no SUS, em comprimidos de 10mg ou 40mg.

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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78,

LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona, duloxetina e propranolol. Esta nota versará sobre o propranolol.
As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
No Brasil, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (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.

Tecnologia 361172-B

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: Pregabalina 150mg, contínuo. Tomar 2cp 2x ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, para o tratamento de fibromialgia têm-se amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína (6). Há também 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: PREGABALINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PREGABALINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como um neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. A pregabalina foi sintetizada como um análogo lipofílico do ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), de forma a facilitar sua difusão, através da barreira hematoencefálica, ao SNC (7,8). A dose terapêutica para o tratamento da dor fibromiálgica varia entre 300 a 600mg/dia (9).
Em revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos que avaliaram a efetividade e segurança da pregabalina ou gabapentina versus placebo no tratamento da fibromialgia, não foi encontrada diferença na magnitude da proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho fadiga, humor deprimido ou ansiedade (10). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos 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.
Em uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos, com risco relativo 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 (11). 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.
Em revisão sistemática do grupo Cochrane foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplos-cego, com duração mínima de duas semanas, avaliando o uso da pregabalina no

tratamento de dor crônica neuropática (12). No total, foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática central, a pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, representado por um risco relativo (RR) de 1,6 (IC95% 1,3 a 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 a 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.

Por fim, também no contexto da dor neuropática, em metanálise executada pelo governo canandese encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, número necessário para tratar (NNT) de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN) (13). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PREGABALINA	150 MG CAP25 DURA CT BL AL PLAS TRANS X 60		R$ 264,71	R$ 6.617,75

* 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 abril de 2025, selecionou-se alternativa de menor custo. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.

Em análise adequada à realidade brasileira, a CONITEC estimou um impacto orçamentário de R$ 545 milhões a R$ 2 bilhões se incorporada a pregabalina no tratamento de fibromialgia (9).

Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (14). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por ISRN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) for elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos

representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões.

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

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da pregabalina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta para benefício do uso apenas quando é comparada a placebo. Não foi observado benefício clinicamente relevante quando comparada a tratamento ativo, esperando-se eficácia equivalente à gabapentina, disponível no SUS por meio do PCDT de Dor Crônica (6). Mesmo que fosse comprovada a superioridade da pregabalina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado em relação às opções com acesso através do SUS. Dessa forma, ratificamos o parecer desfavorável à incorporação da pregabalina para o tratamento de fibromialgia, publicado recentemente pela CONITEC (6).
Por fim, destacamos que para caracterizar a refratariedade às alternativas disponíveis no SUS, faz-se necessária a descrição da dose otimizada e do tempo de uso em dose otimizada. Considera-se refratário ao tratamento quando não houver melhora clínica objetiva satisfatória em uso do tratamento em dose otimizada e por tempo suficiente para que a melhora seja observada. Não foram identificadas nos documentos disponíveis para análise informações objetivas que indiquem refratariedade às diversas alternativas disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3.
3. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5:20.
4. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJ do R, Neubarth F. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Revista brasileira de reumatologia. 2010;50:56–66.
5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet].

2024. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/dorcronica-1.pdf
6. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacology & therapeutics. 2001;92:179–212.
7. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, Taylor C, Su T. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 2001;26:123–128.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European journal of neurology. 2010;17:1113-e88.
9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Pregabalina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210804_resoc271_pregabalina_dor_fibromialgia_final.pdf.
10. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin–a meta-analysis of randomized controlled trials. PAIN®. 2009;145:69–81.
11. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta?analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain practice. 2011;11:516–527.
12. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Available from: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Internet]. 2009. Available from: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78, LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona e duloxetina. Esta nota versará sobre a pregabalina. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do

sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%.
Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).
Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, publicado em 2024, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e de anticonvulsivantes (especificamente a gabapentina) no tratamento de dor crônica (5). De fato, medicamentos antidepressivos (como a duloxetina e a amitriptilina) e anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além de analgésicos potentes (como codeína e tramadol), são comumente utilizados no manejo dos sintomas de fibromialgia (6).

Tecnologia 361172-C

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLONAZEPAM

Via de administração: VO

Posologia: Clonazepam 2mg, 3cp 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? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLONAZEPAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não informado.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLONAZEPAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLONAZEPAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLONAZEPAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento clonazepam pertence à classe dos hipnóticos denominados benzodiazepínicos (22). Age potencializando o

efeito do principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, o GABA. É indicado no tratamento de Transtornos de Ansiedade, de Transtornos de Humor, de Síndromes Psicóticas, de Síndrome das Pernas Inquietas e de vertigem com certas restrições decorrentes de seus efeitos adversos. Entre eles, destacam-se sedação, diminuição da atenção e da concentração, interação com álcool, dependência química e síndrome de abstinência, aumento da incidência de acidentes de trânsito e maior mortalidade (23). Sendo assim, o uso crônico (por períodos superiores a seis semanas) de clonazepam é controverso.
O clonazepam encontra-se incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), integrando o Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva de aquisição e fornecimento é dos municípios, conforme disposto pela Portaria do Ministério de Saúde nº 1555/2013 e pactuado pela Comissão Intergestores Bipartite do Rio Grande do Sul conforme Resolução CIB/RS nº 459/2017. No Estado do Rio Grande do Sul também é disponibilizado o clonazepam de 0,5 e 2 mg, este último o qual foi solicitado, por meio do Programa de Medicamentos Especiais, cuja aquisição ocorre via administrativa, pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul. Para ter acesso a este medicamento, a autora deve dirigir-se à sua farmácia básica municipal.
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CLONAZEPAM	2 MG COM CT BL19 AL PLAS OPC X 60		R$ 19,48	R$ 370,12

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em abril de 2025, e de acordo com informações de prescrições e laudos médicos juntados aos autos, foi elaborada a tabela acima estimando os custos para um ano de tratamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio da severidade dos sintomas de ansiedade e insônia.

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

Conclusão

Tecnologia: CLONAZEPAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A partir do acima exposto somos desfavoráveis ao presente pleito de obtenção do fármaco por via judicial, haja vista ser de responsabilidade do município a aquisição e

fornecimento do medicamento, e recomendamos acesso administrativo ao mesmo nos moldes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, com prescrição de acordo com a apresentação 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. 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. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
13. Bonnet MH, Arand DL. UpToDate. 2020. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
14. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
15. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. UpToDate, Waltham, MA. 2020. Overview of the treatment of insomnia in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-

the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
16. David N Neubauer. UpToDate. 2020. Pharmacotherapy for insomnia in adults. Disponível em:https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
17. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13(2):307–49.
18. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Annals of internal medicine. 2020;172(5):325–36.
19. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research. 2017;26(6):675–700.
20. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol. agosto de 2019;33(8):923–47.
21. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. agosto de 2017;36 Suppl 1:S43–7.
22. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
23. Hirschtritt ME, Olfson M, Kroenke K. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines. Jama. 2021;325(4):347–8.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78, LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona, duloxetina e propranolol.
Cabe destacar a divergência entre os laudos sobre a solicitação de clonazepam ou alprazolam. Como laudo e receita mais recente indicam o uso de clonazepam, a nota versará sobre essa tecnologia.
As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
No Brasil, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (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.

Ainda, a insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (12). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (13). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (14). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM).

O tratamento da insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (15). Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se após o tratamento farmacológico (16). Há quatro categorias de medicamentos citados em diretrizes internacionais, conforme seus mecanismos de ação: agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon) (17-21). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS.

Tecnologia 361172-D

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Via de administração: VO

Posologia: Trazodona 50mg 1cp à noite.

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 TRAZODONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há alternativas disponíveis pelo SUS, como clomipramina, amitriptilina, fluoxetina e sertralina, para manejo de transtorno depressivo maior (28). Ainda para insônia crônica, estão disponíveis os medicamentos clonazepam e diazepam.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

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 TRAZODONA

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 TRAZODONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A trazodona foi desenvolvida nos anos sessenta como um antidepressivo de segunda geração (29). Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotonérgicos (30). Além disso, possui atividade antagonista dos receptores anti-histamínicos, responsável pela sua ação sedativa, desejável no manejo da insônia (31). Nas últimas décadas, foi inúmeras vezes testada em ensaios clínicos randomizados e mostrou-se igualmente eficaz a outras classes de antidepressivos disponíveis pelo SUS, como os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, a sertralina) (32,33).
Realizado na década de oitenta, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes com diagnóstico de TDM. Após quatro semanas de seguimento, a trazodona mostrou-se superior ao placebo e comparável à imipramina (34). Nessa linha, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com TDM, demonstrou eficácia semelhante entre trazodona e amitriptilina (35). Tais achados foram reproduzidos por múltiplos estudos randomizados e controlados (36–38). Tanto a imipramina quanto a amitriptilina estão disponíveis pelo SUS.
Dois estudos maiores, randomizados e duplo-cegos compararam a trazodona de liberação prolongada com a paroxetina e a sertralina em pacientes com diagnóstico de TDM (39,40). A trazodona foi considerada tão eficaz quanto a paroxetina e a sertralina na redução dos sintomas depressivos. Destacou-se, contudo, o potencial da trazodona no manejo de distúrbios do sono associados ao TDM.
Revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados mostrou que todos os antidepressivos foram mais eficazes que o placebo (9). Considerando-se medida de tamanho de efeito de cada antidepressivo, agomelatina, amitriptilina (OR=2,13; ICr95% 1,89-2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e

vortioxetina apresentam desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona (OR=1,51; ICr95% 1,25-1,83) no tratamento de TDM - sugerindo por meio de comparação indireta eficácia inferior da trazodona. Ainda através de comparações indiretas, verificou-se que a trazodona (OR=1,15; ICr95% 0,93-1,42) associa-se a risco de evento adverso equiparável à amitriptilina (OR=0,95; ICr95% 0,83-1,08). Constatou-se, portanto, que trazodona deve ser prescrita depois de exauridas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

O uso da trazodona no tratamento da insônia foi avaliado por revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam, individualmente, o referido fármaco ao uso de placebo no manejo da situação (41). Foram incluídos sete ECR, somando 429 pacientes. Como desfecho primário foram avaliados a percepção de qualidade do sono e a eficiência do sono, considerada como o percentual de horas de sono dentre o total de horas que o indivíduo passou na cama. Para o primeiro desfecho, avaliado a partir de aplicação de questionário estruturado, foi observado discreto benefício no uso da trazodona versus placebo (P=0,05), sendo necessário ponderar a heterogeneidade entre os estudos (I2=65%). Para o segundo desfecho, relatado por quatro dos sete estudos incluídos, não foi observada melhora quando se comparou o uso da trazodona com placebo (P=0,53), mesmo quando considerados subgrupos clínicos ou demográficos; para este desfecho a heterogeneidade foi baixa (I2=0%). Quanto ao desfecho secundário, no número de vezes em que os sujeitos acordam ao longo da noite, observou-se melhora com o uso da trazodona, em relação ao grupo placebo (P=0,03). Quanto à tolerabilidade, não foi observada diferença significativa entre os grupo trazodona e o grupo placebo no resultado da descontinuação por eventos adversos (P=0,80) nem por qualquer causa (P=0,24).

Revisões sistemáticas mais recentes também demonstraram que medicamentos como benzodiazepínicos e trazodona podem ser eficazes no tratamento agudo da insônia, contudo, estão associados a baixa tolerabilidade ou não há informações disponíveis sobre os efeitos a longo prazo (42). Ainda sobre a eficácia e segurança da trazodona para distúrbios do sono em comparação com placebo demonstrou-se que a trazodona não teve impacto significativo no tempo total de sono. Pode melhorar a qualidade e a continuidade do sono, porém com efeitos menores na latência, na eficiência e no comprometimento diurno do sono. Além disso, dados de segurança evidenciam que esse medicamento está associado a efeitos adversos, ocasionando abandono ao tratamento, necessitando de uma avaliação criteriosa sobre o seu risco-benefício em razão da baixa tolerabilidade (43), especialmente para a população idosa.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
CLORIDRATO DE TRAZODONA	50 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30	13	R$ 24,47	R$ 318,11

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

Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em abril de 2025 e com base na prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela de custo acima estimando o custo de um ano de uso.
Não foi encontrado estudo de custo-efetividade no contexto brasileiro para TDM. Nem estudo realizado por governos de outros sistemas de saúde públicos, como britânico e canadense. Com a finalidade de comparar custo-efetividade de dez antidepressivos (agomelatina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona e venlafaxina) utilizados em monoterapia no tratamento de TDM, revisão sistemática e meta-análise incluiu 76 estudos (44). Agomelatina, escitalopram e mirtazapina foram as alternativas com melhor relação de custo-efetividade.
Além disso, não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso da trazodona no tratamento de insônia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle do TDM e da insônia equivalente, ou mesmo inferior às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável pela ausência de evidências mostrando eficácia superior da trazodona a alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS para TDM. Além disso, existe incerteza quanto à eficácia e à segurança da trazodona em longo prazo no manejo de distúrbios do sono.
Ainda, destaca-se que não foi descrita a dose e tempo de tratamento de cada medicamento previamente utilizado para comprovar a refratariedade. Para caracterizar a refratariedade às alternativas disponíveis no SUS, faz-se necessária a descrição da dose otimizada e do tempo de uso em dose otimizada. Considera-se refratário ao tratamento quando não houver melhora clínica objetiva satisfatória em uso do tratamento em dose otimizada e por tempo suficiente para que a melhora seja observada.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.

5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
7. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. 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.
10. 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).
11. 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).
12. 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.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
14. 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).
15. 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.
16. 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).
17. 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.
18. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
19. Bonnet MH, Arand DL. UpToDate. 2020. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
20. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
21. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. UpToDate, Waltham, MA. 2020. Overview of the treatment of insomnia in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
22. David N Neubauer. UpToDate. 2020. Pharmacotherapy for insomnia in adults. Disponível em:https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insom

nia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
23. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13(2):307–49.
24. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Annals of internal medicine. 2020;172(5):325–36.
25. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of sleep research. 2017;26(6):675–700.
26. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol. agosto de 2019;33(8):923–47.
27. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. agosto de 2017;36 Suppl 1:S43–7.
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicações: trazodona para o tratamento da depressão. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf
29. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr. 2019;54(4):137–49.
30. Fagiolini A, Comandini A, Dell'Osso MC, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012;26(12):1033–49.
31. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
32. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155(11):772–85.
33. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70(2):197–245.
34. Gerner RH, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980;
35. Altamura A, Mauri M, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. Clin Neuropharmacol. 1989;12(Suppl 1):S25-33.
36. Ather S, Ankier S, Middleton R. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. Br J Clin Pract. 1985;39(5):192.
37. Blacker R, Shanks N, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. Psychopharmacology (Berl). 1988;95(1):S18–24.
38. Botros W, Ankier S, Priest R, McManus I, Steinert J, Samir Z. Clinical assessment and performance tasks in depression: a comparison of amitriptyline and trazodone. Br J Psychiatry. 1989;155(4):479–82.
39. Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2005;21(8):1139–46.

40. Munizza C, Olivieri L, Loreto GD, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2006;22(9):1703–13.
41. Yi X yan, Ni S fen, Ghadami MR, Meng H qing, Chen M yan, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Sleep medicine. 2018;45:25–32.
42. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2022 Jul 16;400(10347):170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9. PMID: 35843245.
43. Kokkali M, Pinioti E, Lappas AS, Christodoulou N, Samara MT. Effects of Trazodone on Sleep: A Systematic Review and Meta-analysis. CNS Drugs. 2024 Oct;38(10):753-769. doi: 10.1007/s40263-024-01110-2. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39123094.
44. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78, LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona e duloxetina. Esta nota versará sobre a trazodona. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13) , mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 (17).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17). 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 (8,17). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.
Ainda, a insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (18). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (19). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (20). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM).
O tratamento da insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (21). Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se após o tratamento farmacológico (22). Há quatro categorias de medicamentos citados em diretrizes internacionais, conforme seus mecanismos de ação: agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon) (23-27). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS.

Tecnologia 361172-E

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Via de administração: VO

Posologia: Paroxetina XR 25mg, contínuo. Tomar 3cp 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 PAROXETINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paroxetina é um antidepressivo classificado como inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) [18]. 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 [19,20]. 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 [19]. A dose recomendada para a maioria dos pacientes é de 20 mg/dia, podendo-se alcançar 60 mg/dia.
Cipriani e colaboradores (2009) realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos [28]. A eficácia foi avaliada pelas taxas de resposta ao medicamento - ou seja, pela proporção de pacientes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 50% da pontuação inicial em escalas que avaliam sintomatologia, como a Escala de Depressão de Hamilton. Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina (medicamento disponível no SUS) apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a paroxetina com fluoxetina (medicamento disponível no SUS) foram encontrados 13 ensaios clínicos e com a sertralina, quatro ensaios. A paroxetina mostrou-se igualmente eficaz à fluoxetina no tratamento da depressão (Odds ratio de 0,99 com intervalo de confiança de 95% de 0,85 a 1,22). O escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina.
Em outro estudo de Cipriani e colaboradores (2018) foi comparada a eficácia e segurança de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM [17]. Para isso, foram incluídos 522 ensaios clínicos randomizados, totalizando 116.477 participantes, acerca de 21 antidepressivos (entre eles, bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). A paroxetina mostrou-se igualmente eficaz a sertralina (Odds ratio de 1,07 com intervalo de confiança de 95% de 0,90 a 1,26). Não foram encontradas diferenças de tolerabilidade entre a paroxetina e outros antidepressivos ISRS, como a sertralina (Odds ratio de 1,06 com intervalo de confiança de 95% de 0,88 a 1,28).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
CLORIDRATO DE PAROXETINA	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC OPC X 30	37	R$ 232,80	R$ 8.613,60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A paroxetina é comercializada por diferentes empresas no Brasil. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2025 e na posologia prescrita elaborou-se a tabela acima.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando paroxetina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Contudo, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda que se prescreva sertralina como primeira linha por ser a opção com melhor custo-efetividade [23]. De fato, em análise crítica das meta-análises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canandese de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" [24].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: remissão dos sintomas de depressão com eficácia e segurança equiparáveis às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A paroxetina é um fármaco eficaz e seguro no tratamento de TDM. Contudo, o tratamento de TDM no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (em até 12 semanas), sugere-se aumento da dose [8]. Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Ainda que comprovada a refratariedade, restam antidepressivos tricíclicos (como a

amitriptilina ou a nortriptilina), bem como o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo SUS. Caso se mantenha a ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio.
No caso em tela, portanto, não há elementos que indiquem que foram esgotadas as opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações constantes nos documentos médicos disponíveis. Para caracterizar a refratariedade às alternativas disponíveis no SUS, faz-se necessária a descrição da dose otimizada e do tempo de uso em dose otimizada. Considera-se refratário ao tratamento quando não houver melhora clínica objetiva satisfatória em uso do tratamento em dose otimizada e por tempo suficiente para que a melhora seja observada. Além disso, destacamos que a dose prescrita de paroxetina (75mg/dia) está acima do indicado em bula.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
7. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63(4):281–9.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. 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.
10. 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).
11. 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).
12. 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.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
14. 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).

15. 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.
16. 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).
17. 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.
18. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos - 5ed: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015. 1697 p.
19. Naguy A. Paroxetine: Into Oblivion? Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(1).
20. Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. Psychopharmacol Bull. 2016;46(1):77.
21. Magni L, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa T, Cipriani A, et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013;(7). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004185.pub3
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–58.
23. 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
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Major Depression Disorder [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78, LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona e duloxetina. Esta nota versará sobre a paroxetina. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante [1]. A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% [2]. Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos [3]. Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% [4]. Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo

menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio [5].
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos [6]. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.
O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave [8]. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM [9]. De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina [10], citalopram [11], duloxetina [12], escitalopram [10], imipramina [13], mirtazapina [14], paroxetina [15], sertralina [16], 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 [17]. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [17].
Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).

Tecnologia 361172-F

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: Duloxetina 60mg, contínuo. Tomar 2cp ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980. Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (23). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada. Comumente utilizada nas doses de 40 a 60 mg ao dia (24).

Duas revisões sistemáticas seguidas de metanálise de boa qualidade comparam a eficácia e tolerabilidade da duloxetina com outros antidepressivos utilizados no tratamento de TDM. A publicação de Cipriani e colaboradores (23), em 2012, identificou 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 5.735 participantes. Dentre eles, 11 estudos (n=3.304) compararam a duloxetina com inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros ISRS (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo, quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio (OR) de 1,62 com intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos (25).

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

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

Ainda no contexto da dor fibromiálgica, uma revisão publicada em 2022 (27) avaliou 8 revisões sistemáticas que compararam amitriptilina e duloxetina e encontrou que a amitriptilina foi mais efetiva na redução da dor em 3 das revisões selecionadas (28–30). Entretanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade. Em outros 4 estudos (31–34), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos. Quanto ao desfecho distúrbios do sono, a amitriptilina foi mais eficaz em 5 dos estudos selecionados (28,30,34–36) com qualidade moderada de evidência. Em relação à aceitabilidade e segurança, os estudos apontam que os tratamentos com duloxetina tiveram menos descontinuação da terapia devido a efeitos adversos, mas a amitriptilina foi ligeiramente favorecida em relação à segurança. No entanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade e destacou-se que as avaliações com a melhor qualidade que abordaram segurança e aceitabilidade (30,32) não encontraram diferenças significativas entre os medicamentos. Como conclusão, as autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas.
Por fim, em metanálise realizada pelo governo canandese incluindo alternativas para o manejo de dor neuropática, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina), de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para ISRN (classe na qual está a duloxetina) (37). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE DULOXETINA	60 MG CAP DURA LIB RETARD FR PLAS PEAD OPC X 60	13	R$ 236,01	R$ 3.068,13

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O medicamento cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em abril de 2025, 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.
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.
Estudo europeu de Ramsberg e colaboradores buscou avaliar a custo-efetividade de diversos fármacos como primeira linha de tratamento farmacológico de TDM no contexto da atenção primária (38). Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade, e os demais fármacos

exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.
Em análise econômica, a CONITEC estimou um impacto orçamentário, ao final de cinco anos, de R$ 379 milhões a R$ 757 milhões ao incorporar-se a duloxetina para o tratamento da fibromialgia (22). Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (37). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por IRSN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos IRSN (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; IRSN (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões. Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (39,40).

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

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

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

em uso do tratamento em dose otimizada e por tempo suficiente para que a melhora seja observada. Não foram identificadas nos documentos disponíveis para análise informações objetivas que indiquem refratariedade às diversas alternativas disponíveis no 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, Stein DJ, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:90–100. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.180. Cited: in: : PMID: 21199968.
3. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, Dellavalle R, Danaei G, Ezzati M, Fahimi A, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310:591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805. Cited: in: : PMID: 23842577.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157:229–233. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.229. Cited: in: : PMID: 10671391.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, Kapczinski FP. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63:281–289.
7. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos: Consulta Rápida. Artmed; 2015.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Focus (Am Psychiatr Publ). 2018;16:420–429. doi: 10.1176/appi.focus.16407. Cited: in: : PMID: 32021580.
9. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD006532. doi: 10.1002/14651858.CD006532.pub2. Cited: in: : PMID: 19370639.
10. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD006534. doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2. Cited: in: : PMID: 22786497.
11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del Casale A, Tatarelli R, Baldessarini RJ. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol. 2009;24:177–190. doi: 10.1002/hup.1005. Cited: in: : PMID: 19229839.
12. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD006528. doi: 10.1002/14651858.CD006528.pub2. Cited: in: : PMID: 22161405.
13. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from

randomized trials. CMAJ. 2008;178:296–305. doi: 10.1503/cmaj.070693. Cited: in: : PMID: 18227449.
14. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006117. doi: 10.1002/14651858.CD006117. Cited: in: : PMID: 20091586.
15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61:540–560. doi: 10.1177/0706743716659417. Cited: in: : PMID: 27486148.
16. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
17. Goldenberg D. Initial treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromialgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H265051009.
18. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 2017;5. doi: 10.3390/biomedicines5020020. Cited: in: : PMID: 28536363.
19. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50:56–66.
20. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2024. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/dorcronica-1.pdf
21. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001;92:179–212. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00169-3. Cited: in: : PMID: 11916537.
22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Availablefrom:http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210526_ReSoc277_duloxetina_dorneuropatica_fibromialgia.pdf.
23. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2. Cited: in: : PMID: 23076926.
24. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
25. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS Drugs. 2015;29:695–712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6. Cited: in: : PMID: 26293743.
26. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3. Cited: in: : PMID: 24385423.
27. de Farias ÁD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol. 2020;60:35. doi: 10.1186/s42358-020-00137-5. Cited: in: : PMID: 32641165.
28. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with

antidepressants: a meta-analysis. JAMA. 2009;301:198–209. doi: 10.1001/jama.2008.944. Cited: in: : PMID: 19141768.
29. Sommer C, Alten R, Bär K-J, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, et al. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. Schmerz. 2017;31:274–284. doi: 10.1007/s00482-017-0207-0. Cited: in: : PMID: 28493231.
30. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2011;50:532–543. doi: 10.1093/rheumatology/keq354. Cited: in: : PMID: 21078630.
31. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11:516–527. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x. Cited: in: : PMID: 21199320.
32. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report. Portland (OR); 2011.
33. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2008;59:1279–1298. doi: 10.1002/art.24000. Cited: in: : PMID: 18759260.
34. Perrot S, Javier R-M, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. Rheumatology (Oxford). 2008;47:1117–1123. doi: 10.1093/rheumatology/ken110. Cited: in: : PMID: 18445628.
35. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD010585. doi: 10.1002/14651858.CD010585.pub2. Cited: in: : PMID: 29457627.
36. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz. 2012;26:297–310. doi: 10.1007/s00482-012-1172-2. Cited: in: : PMID: 22760463.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.
38. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PLoS One. 2012;7:e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003. Cited: in: : PMID: 22876296.
39. National Institute for Health and Care. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings [Internet]. 2020. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173.
40. National Institute for Health and Care. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, com 39 anos de idade, alega possuir diagnóstico de

ansiedade generalizada (diagnóstico contestado pelo médico perito - Evento 78, LAUDOPERIC1), episódio depressivo recorrente, fobia social, insônia e fibromialgia (Evento 1, ATESMED6 e ATESTMED7; Evento 59, ATESTMED1). Foi descrito que a paciente fez uso prévio de medicamentos disponíveis no SUS (fluoxetina, amitriptilina e clonazepam), sem apresentar resposta clínica satisfatória (não foi detalhado a dose e tempo de tratamento) (Evento 1, OUT9). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de clonazepam, paroxetina, pregabalina, trazodona e duloxetina. Esta nota versará sobre a duloxetina. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida, de transtornos depressivos unipolares, seja de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento (6) .

Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (7). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (8). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (10), mirtazapina (12), paroxetina (13), sertralina (14), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (1,15).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (15). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (7,15). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).

Em paralelo, a fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (16,17). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%.

Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um

consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (18,19). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição.

Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, publicado em 2012, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e de anticonvulsivantes (especificamente a gabapentina) no tratamento de dor crônica (20). De fato, medicamentos antidepressivos (como a duloxetina e a amitriptilina) e anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além de analgésicos potentes (como codeína e tramadol), são comumente utilizados no manejo dos sintomas de fibromialgia (21).