

Nota Técnica 27176

Data de criação: 18/02/2021 11:04:20

Data de conclusão: 18/02/2021 11:05:44

Paciente

Idade:

72 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Santo Ângelo/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Diagnóstico

Diagnóstico:

Fibromialgia.

CID:

M79.7 - Fibromialgia

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Duloxetina

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Duloxetina 60mg contínuo. Tomar 1cp por dia.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Duloxetina

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Duloxetina

Laboratório:

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

CLORIDRATO DE DULOXETINA

Apresentação:

CLORIDRATO DE DULOXETINA 60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL AL X 30

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

80,76

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Duloxetina

Dose Diária Recomendada:

60mg/dia (1cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Duloxetina

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A duloxetina é um fármaco inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRN), com efeito cinco vezes mais pronunciado na inibição da recaptação da serotonina, comumente utilizado como antidepressivo (6).

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. 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 60mg 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 concentração diária de 30 e 120 mg, concluindo que o efeito terapêutico observado na diminuição da dor é observado quando administradas doses a partir de 60mg/dia (7).

Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado duloxetina à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Entretanto, um conjunto de revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam

estes indiretamente, por metanálise. Uma recente revisão narrativa que avaliou 8 destas revisões destaca que 4 delas não encontraram diferença no uso dos referidos fármacos para o desfecho dor, enquanto 3 outras revisões encontraram tal diferença, mas estas foram avaliadas como revisões sistemáticas de baixa qualidade. Para o desfecho sono e fadiga foi encontrada superioridade da amitriptilina na maioria das revisões. As autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas (8).

Dentre os estudos incluídos na revisão narrativa anterior, destacam-se duas metanálises que avaliaram a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo duloxetina, amitriptilina e fluoxetina. Não foi encontrada diferença na proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho dor ($P = 0,6$), fadiga ($P = 0,4$) ou sono ($P = 0,3$) (9) e, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, o risco relativo apresentado pela comparação de duloxetina com fluoxetina foi de 0,89 (IC95% 0,49 - 1,49), ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público (10).

Por fim, em metanálise executada pelo governo canadense, 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 IRSN (classe na qual está a duloxetina). 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%) (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo 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, como à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos 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. Frisa-se que a existência de eventos adversos, como ganho de peso, são comuns a múltiplos antidepressivos, incluindo duloxetina (14) e que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da duloxetina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado, o que vai provocar importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- 1 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 23 de janeiro de 2020 [citado em dezembro de 202]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalin&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3
- 2 Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 26 de setembro de 2019 [citado em dezembro de 202]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=pregabalina&topicRef=5627&source=see_link
- 3 Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017 May 8;5(2):20. doi:10.3390/biomedicines5020020. PMID: 28536363; PMCID: PMC5489806.
- 4 Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein JM, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR et al . Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol*. 2010, Feb; 50(1): 56-66.
- 5 Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther*. 2001 Nov-Dec; 92(2-3):179-212.
- 6 Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010 Jun; 11(6):505-21.
- 7 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 3; (1):CD007115.
- 8 Farias AD, Eberle L, Amador TA, Pizzol TS. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Adv. rheumatol*. 2020; 60: 35.
- 9 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 59(9), 1279–1298. doi:10.1002/art.24000
- 10 Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A Meta-Analysis of Pain Response in the Treatment of Fibromyalgia. *Pain Practice*, 2010 11(6), 516–527. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x
- 11 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>

12 National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.

13 National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2017. Disponível em:

<https://www.nice.org.uk/advice/ktt21/resources/medicines-optimisation-in-chronic-pain-pdf-58758008162245>

14 Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(12):1680–90.

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de fibromialgia. A médica assistente relata que a paciente já fez uso de amitriptilina, mas que devido ao histórico de obesidade seu uso está contra-indicado visto apresentar risco de ganho de peso. Frente ao quadro, prescreveu uso de duloxetina e paracetamol associado o tramadol para seu tratamento. De acordo com a mesma, a não utilização do tratamento farmacológico pode agravar o quadro de dor, levando a alterações no sono, ansiedade, depressão e alterações intestinais. Esta nota refere-se ao pleito de duloxetina.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).

Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia têm baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos seus sintomas (5). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na

produção e transmissão de estímulos dolorosos, além do uso de analgésicos potentes, como codeína e tramadol (3).