

Nota Técnica 100657

Data de conclusão: 14/10/2022 17:11:15

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Casca/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 100657-A

CID: R52.2 - Outra dor crônica

Diagnóstico: Outra dor crônica

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 75 mg 1cp 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: 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 a tabela 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: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. 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 [\(28\)](#).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2019, avaliou ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração mínima de duas semanas de pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática [\(29\)](#). Foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática pós-traumática mista ou não classificada, foram encontrados 4 estudos de qualidade baixa a moderada, somando 1.367 participantes. Evidenciou-se que mais participantes obtiveram, pelo menos, 30% de redução da intensidade da dor com pregabalina 600 mg do que com placebo (48% vs. 36%; RR=1,2, IC95% 1,1-1,4; NNT=8,2, IC95% 5,7-15) e exibiram redução de, pelo menos, 50% da intensidade da dor (34% vs. 20%; RR=1,5, IC95% 1,2-1,9; NNT=7,2, IC95% 5,4-11). Sonolência (12% vs. 3,9%) e tonturas (23% vs. 6,2%) foram os eventos adversos mais comuns com pregabalina. Com relação a eventos adversos graves, a frequência foi semelhante entre participantes em uso de placebo e pregabalina 300 mg (3,1% vs. 2,6%; RR=1,2, 95%IC 0,8-1,7), bem como entre participantes em uso de placebo e pregabalina 600 mg (3,4% vs. 3,4%; RR=1,1, 95%IC 0,8-1,5). Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo NICE como um dos dois tratamentos de primeira linha para pacientes com dor neuropática [\(30\)](#).

Em relação ao tratamento de dor lombar crônica, uma meta-análise de 2017 de oito ensaios clínicos randomizados avaliou gabapentinoides (gabapentina ou pregabalina) [\(31\)](#). A gabapentina não melhorou a dor em comparação com o placebo, a pregabalina foi ligeiramente menos eficaz do que outros analgésicos (amitriptilina, celecoxib ou tramadol/acetaminofeno) e a pregabalina usada como terapia adjuvante (adicionada a outros medicamentos) não mostrou benefício.

Em revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança de diferentes combinações farmacológicas para o tratamento farmacológico da lombalgia crônica, seis artigos preencheram os critérios de inclusão. Pregabalina combinada com celecoxibe ou opióides mostrou-se mais eficaz do que qualquer monoterapia. Oxiconona-paracetamol versus tratamentos anteriores e tramadol-paracetamol versus placebo também foram relatados como eficazes, enquanto a morfina-nortriptilina não mostrou nenhum benefício sobre qualquer agente único [\(32\)](#).

Em pacientes com radiculopatia crônica, estudos mostram que pregabalina e gabapentina têm apenas efeitos pequenos ou pouco claros sobre a dor, com efeitos colaterais significativos [\(33–35\)](#).

Atualmente, a pregabalina é produzida por inúmeras empresas. Com base em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em outubro de 2022, e na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima para um ano de tratamento com a opção mais econômica disponível.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS ou agências internacionais no contexto da dor crônica nociceptiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado para o caso em tela, cuja paciente é acometida por dor crônica pós-fratura

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para benefício de uso de pregabalina quando comparada a placebo em pacientes com dor crônica neuropática, diferente do caso em tela. Mesmo neste caso, não parece haver benefício nos estudos que a compararam com tratamento ativo disponível pelo SUS. Além disso, o SUS dispõe de diversas opções para tratamento da dor crônica, não justificando a utilização de recursos públicos escassos para tal intervenção.

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. González ACT, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Santos MAB dos, et al. Depressive disorders and comorbidities among the elderly: a population-based study. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. fevereiro de 2016;19\(1\):95–103.](#)
- [3. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 14 de agosto de 2013;310\(6\):591–608.](#)
- [4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. fevereiro de 2000;157\(2\):229–33.](#)
- [5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
- [6. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. março de 2018;3\(2\):e643.](#)
- [7. Ministério Da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica \[Internet\]. \[Internet\]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>](#)
- [8. Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain; 2010.](#)
- [9. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. JAMA. 8 de julho de 1998;280\(2\):147–51.](#)
- [10. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain; 2000.](#)
- [11. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet. 25 de junho de 2011;377\(9784\):2226–35.](#)

12. [Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.](#)
13. [IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. Harv Rev Psychiatry. dezembro de 2018;26\(6\):352–63.](#)
14. [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 \(Am Psychiatr Publ\). outubro de 2018;16\(4\):420–9.](#)
15. [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. 15 de abril de 2009;\(2\):CD006532.](#)
16. [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. 11 de julho de 2012;7\(7\):CD006534.](#)
17. [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. abril de 2009;24\(3\):177–90.](#)
18. [Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. maio de 2013;147\(1–3\):451–4.](#)
19. [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. 7 de dezembro de 2011;\(12\):CD006528.](#)
20. [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. 29 de janeiro de 2008;178\(3\):296–305.](#)
21. [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. 20 de janeiro de 2010;\(1\):CD006117.](#)
22. [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. setembro de 2016;61\(9\):540–60.](#)
23. [Freyenhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. BMJ. 12 de agosto de 2009;339:b3002.](#)
24. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\).](#)
25. [Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Res Manag. junho de 2013;18\(3\):119–26.](#)
26. [Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, et al. \[Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline\]. Schmerz. junho de 2012;26\(3\):297–310.](#)
27. [Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. fevereiro de 2017;76\(2\):318–28.](#)
28. [Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. junho de 2001;26\(1–2\):123–8.](#)

29. [Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 23 de janeiro de 2019;1\(1\):CD007076.](#)
30. [Tan T, Barry P, Reken S, Baker M. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. BMJ. 24 de março de 2010;340:c1079.](#)
31. [Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. agosto de 2017;14\(8\):e1002369.](#)
32. [Romanò CL, Romanò D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review. Pain Res Treat. 2012;2012:154781.](#)
33. [McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. The Pain Clinic. 1o de junho de 2001;13\(2\):103–7.](#)
34. [Yildirim K, Şişecioğlu M, Karatay S, Erdal A, Levent A, Uğur M, et al. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. The Pain Clinic. 1o de setembro de 2003;15\(3\):213–8.](#)
35. [Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy KT, et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain. setembro de 2010;150\(3\):420–7.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de processo iniciado em julho/2021, momento em que a terapia medicamentosa prescrita diverge da indicação atualizada no processo. Em laudo médico mais recente, datado de abril de 2022 (Evento 34, OUT2, Página 1), a prescritora esclarece que “ao longo do processo, foram modificados alguns medicamentos devido às múltiplas comorbidades da paciente e o processo dinâmico da doença”. Desta forma, optou-se por realizar avaliação técnica dos medicamentos atualmente prescritos para os quais não há relato de acesso via SUS ou Farmácia Popular.

Segundo referido laudo, a parte autora, com 82 anos de idade, possui diagnóstico de hipertensão essencial e diabetes mellitus insulino-dependente há mais de 20 anos, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, doença isquêmica crônica do coração com angioplastia em maio/2021, osteoporose com fratura de fêmur esquerdo, cotovelo esquerdo e L1. Possui sequelas de deficiência nutricional não-especificada, encontra-se acamada e dependente de auxílio para todas as atividades diárias. No momento, está em uso dos medicamentos succinato de metoprolol, furosemida, espironolactona, nitrofurantoína, quetiapina, atorvastatina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, sacubitril/valsartana, alendronato, carbonato de cálcio associado à colecalciferol, disponibilizados pelo SUS/Farmácia Popular. Além desses, ainda segundo laudo, a paciente necessita fazer uso de dexlansoprazol 60 mg, domperidona 10 mg, duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e colecalciferol 7000 UI/semana. Há relato de uso de omeprazol em doses de até 60 mg durante 6 meses e pantoprazol por cerca de 60 dias, sem melhora do quadro de dispepsia. Devido à gastroparesia diabética, utiliza domperidona 10 mg - 2 comprimidos/dia. Já utilizou bromoprida, tendo apresentado inquietação e tremores (sintomas extrapiramidais). Iniciou o uso de duloxetina 30 mg e pregabalina 75 mg após ocorrer fratura de coluna lombar (L1) há mais de um ano, quando apresentava dor relacionada à fratura e sintomas depressivos. Apresentou xerostomia com candidíase

oral/esofagiana com o uso de amitriptilina. Neste contexto, pleiteia o fornecimento jurisdicional dos medicamentos dexlansoprazol 60 mg, domperidona 10 mg, duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e colecalciferol 7000 UI. Esta nota técnica versará sobre o pleito de pregabalina para dor crônica e depressão.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Estudo brasileiro, de base populacional, verificou diagnóstico de TDM em 26,2% dos 1.021 idosos (entre 60 e 79 anos) entrevistados (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). Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria 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).

A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (6). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (7). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (8). Dores miofascial e fibromiálgica também são classificações da dor. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (9), resultando em significativo impacto econômico (10,11). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (12). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é foco único do tratamento.

A comorbidade entre dor crônica e TDM é frequente, agravando o curso de ambas as doenças em função da menor resposta a tratamentos (13). Sabe-se também que a ocorrência de dor crônica contribui para a recorrência de episódios depressivos, os quais se caracterizam por maior duração, aumento da tristeza, maior instabilidade de humor e fadiga intensa, levando a menor qualidade de vida se comparados a episódios depressivos de pacientes com diagnóstico de TDM sem comorbidades.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (14). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (15), citalopram (16), duloxetina (17), escitalopram (15), imipramina (18), mirtazapina (19), paroxetina (20), sertralina (21), 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 (22). Alguns dos fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) (22).

Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (11): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (23). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (7,11,12). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Dentre eles, três fármacos apresentam evidências de melhor qualidade para tratamento de dor crônica: gabapentina, pregabalina e carbamazepina ou oxcarbazepina (11). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo

SUS (24). Além disso, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (12).

Acerca do tratamento da comorbidade entre TDM e dor crônica, os estudos são escassos (13). Antidepressivos, como a paroxetina, a sertralina, a duloxetina e a amitriptilina demonstraram ação no alívio de sintomas de ambas as condições. De fato, as diretrizes europeias EULAR (European League Against Rheumatism) e aquelas publicadas pela sociedade médica alemã (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany - AWMF) e canadense (Canadian Guideline), recomendam o uso da duloxetina em pacientes que tenham dor crônica (decorrente de fibromialgia) e depressão associadas (25-27).

Tecnologia 100657-B

CID: R52.2 - Outra dor crônica

Diagnóstico: Outra dor crônica

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 30 mg, 1 cp 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: 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 a tabela 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 [\(28\)](#). 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. 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 doença articular degenerativa em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada.

Duas revisões sistemáticas seguidas de metanálise de boa qualidade compararam a eficácia e tolerabilidade da duloxetina com outros antidepressivos utilizados no tratamento de TDM. A

publicação de Cipriani e colaboradores (16), 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 recaptção da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros ISRN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo, quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio de 1,62 com intervalo de confiança de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos (17).

Revisão seguida de metanálise mais recente, publicada em 2018 (14), 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.

Em relação à dor crônica, uma meta-análise de 2021, incluindo quatro ensaios randomizados e mais de 1.400 pacientes com dor lombar crônica, a duloxetina foi mais eficaz que o placebo na redução da dor e da incapacidade em três meses (29). O grau de melhora em ambas as medidas foi pequeno e de importância clínica incerta. No entanto, os benefícios estimados são semelhantes a outros tratamentos para dor crônica nas costas, incluindo medicamentos de primeira linha, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Os pacientes foram mais propensos a descontinuar a duloxetina em comparação com o placebo devido a efeitos adversos.

Revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou ensaios clínicos de duloxetina no tratamento de dor crônica (30). Foram identificados 18 estudos, somando 6.407 participantes. Destes, oito estudos avaliaram a duloxetina no contexto da dor neuropatia diabética dolorosa, seis estudos envolveram participantes com fibromialgia, três estudos incluíram participantes com depressão e sintomas físicos dolorosos não explicados por outros diagnósticos, e um incluiu participantes com dor neuropática central. Estes estudos, portanto, não contemplaram a condição da parte autora.

O princípio ativo cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em setembro de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo. Trata-se do medicamento similar produzido pela empresa Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA. e vendido na forma farmacêutica de cápsulas. 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. Cabe comentar que, uma vez que não há clara superioridade do fármaco em relação a outras alternativas disponíveis, não se aplicam análises de custo-efetividade em comparação com alternativas de mesma classe farmacológica.

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 (31). O estudo incorpora os resultados de uma das metanálises previamente citadas, e também estimativas de taxa de resposta construídas através de metanálise em rede. Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade, e os demais fármacos exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.

Não foram localizadas avaliações econômicas para a duloxetina no contexto de dor crônica nociceptiva.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia no controle do TDM equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS, com menor tolerabilidade em relação à fluoxetina e à sertralina. Para a dor crônica no contexto da parte autora, benefício indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para benefício de uso de duloxetina quando comparada a placebo no contexto do TDM. Não foi, contudo, observada superioridade ao tratamento ativo, em comparação a fármacos como a fluoxetina, medicamento disponível no sistema público de saúde e ainda não utilizado pela parte autora. Não foram, portanto, esgotadas as alternativas disponíveis pelo SUS. Em relação à dor crônica nociceptiva, o benefício do uso do medicamento ainda é indeterminado, não justificando a utilização de recursos públicos escassos para tal intervenção.

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. González ACT, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Santos MAB dos, et al. Depressive disorders and comorbidities among the elderly: a population-based study. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. fevereiro de 2016;19\(1\):95–103.](#)
[3. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 14 de agosto de 2013;310\(6\):591–608.](#)
[4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. fevereiro de 2000;157\(2\):229–33.](#)
[5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

6. [Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain Rep. março de 2018;3\(2\):e643.](#)
7. [Ministério Da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica \[Internet\]. \[Internet\]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>](#)
8. [Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. Bonicas Manag Pain; 2010.](#)
9. [Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. JAMA. 8 de julho de 1998;280\(2\):147–51.](#)
10. [Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. Pain; 2000.](#)
11. [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet. 25 de junho de 2011;377\(9784\):2226–35.](#)
12. [Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.](#)
13. [IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. Pain and Depression: A Systematic Review. Harv Rev Psychiatry. dezembro de 2018;26\(6\):352–63.](#)
14. [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 \(Am Psychiatr Publ\). outubro de 2018;16\(4\):420–9.](#)
15. [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. 15 de abril de 2009;\(2\):CD006532.](#)
16. [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. 11 de julho de 2012;7\(7\):CD006534.](#)
17. [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. abril de 2009;24\(3\):177–90.](#)
18. [Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. maio de 2013;147\(1–3\):451–4.](#)
19. [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. 7 de dezembro de 2011;\(12\):CD006528.](#)
20. [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. 29 de janeiro de 2008;178\(3\):296–305.](#)
21. [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. 20 de janeiro de 2010;\(1\):CD006117.](#)
22. [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. setembro de 2016;61\(9\):540–60.](#)
23. [Freyhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. BMJ. 12 de agosto de 2009;339:b3002.](#)
24. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf\).](#)

- [25.Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. Pain Res Manag. junho de 2013;18\(3\):119–26.](#)
- [26.Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, et al. \[Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline\]. Schmerz. junho de 2012;26\(3\):297–310.](#)
- [27.Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. fevereiro de 2017;76\(2\):318–28.](#)
- [28.Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J Pain. junho de 2010;11\(6\):505–21.](#)
- [29.Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CWC, Zadro JR, Abdel-Shaheed C, O’Keeffe M, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. BMJ. 20 de janeiro de 2021;372:m4825.](#)
- [30.Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 3 de janeiro de 2014;\(1\):CD007115.](#)
- [31.Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain \[Internet\]. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0>.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de processo iniciado em julho/2021, momento em que a terapia medicamentosa prescrita diverge da indicação atualizada no processo. Em laudo médico mais recente, datado de abril de 2022 (Evento 34, OUT2, Página 1), a prescritora esclarece que “ao longo do processo, foram modificados alguns medicamentos devido às múltiplas comorbidades da paciente e o processo dinâmico da doença”. Desta forma, optou-se por realizar avaliação técnica dos medicamentos atualmente prescritos para os quais não há relato de acesso via SUS ou Farmácia Popular.

Segundo referido laudo, a parte autora, com 82 anos de idade, possui diagnóstico de hipertensão essencial e diabetes mellitus insulino-dependente há mais de 20 anos, insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, doença isquêmica crônica do coração com angioplastia em maio/2021, osteoporose com fratura de fêmur esquerdo, cotovelo esquerdo e L1. Possui sequelas de deficiência nutricional não-especificada, encontra-se acamada e dependente de auxílio para todas as atividades diárias. No momento, está em uso dos medicamentos succinato de metoprolol, furosemida, espironolactona, nitrofurantoína, quetiapina, atorvastatina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, sacubitril/valsartana, alendronato, carbonato de cálcio associado à colecalciferol, disponibilizados pelo SUS/Farmácia Popular. Além desses, ainda segundo laudo, a paciente necessita fazer uso de dexlansoprazol 60 mg, domperidona 10 mg, duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e colecalciferol 7000 UI/semana. Há relato de uso de omeprazol em doses de até 60 mg durante 6 meses e pantoprazol por cerca de 60 dias, sem melhora do quadro de dispepsia. Devido à gastroparesia diabética, utiliza domperidona 10 mg - 2 comprimidos/dia. Já utilizou bromoprida, tendo apresentado inquietação e tremores (sintomas extrapiramidais). Iniciou o uso de duloxetina 30 mg e pregabalina 75 mg após ocorrer fratura de coluna lombar (L1) há mais de um ano, quando apresentava dor

relacionada à fratura e sintomas depressivos. Apresentou xerostomia com candidíase oral/esofagiana com o uso de amitriptilina. Neste contexto, pleiteia o fornecimento jurisdicional dos medicamentos dexlansoprazol 60 mg, domperidona 10 mg, duloxetina 30 mg, pregabalina 75 mg e colecalciferol 7000 UI. Esta nota técnica versará sobre o pleito de duloxetina para dor crônica e depressão.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Estudo brasileiro, de base populacional, verificou diagnóstico de TDM em 26,2% dos 1.021 idosos (entre 60 e 79 anos) entrevistados (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). Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria 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).

A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (6). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (7). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (8). Dores miofascial e fibromiálgica também são classificações da dor. Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (9), resultando em significativo impacto econômico (10,11). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (12). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é foco único do tratamento.

A comorbidade entre dor crônica e TDM é frequente, agravando o curso de ambas as doenças em função da menor resposta a tratamentos (13). Sabe-se também que a ocorrência de dor crônica contribui para a recorrência de episódios depressivos, os quais se caracterizam por maior duração, aumento da tristeza, maior instabilidade de humor e fadiga intensa, levando a menor qualidade de vida se comparados a episódios depressivos de pacientes com diagnóstico de TDM sem comorbidades.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (14). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (15), citalopram (16), duloxetina (17), escitalopram (15), imipramina (18), mirtazapina (19), paroxetina (20), sertralina (21), 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 (22). Alguns dos fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) (22).

Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (11): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (23). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (7,11,12). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Dentre eles, três fármacos apresentam evidências de melhor qualidade para tratamento de dor crônica: gabapentina, pregabalina e carbamazepina ou

oxcarbazepina [\(11\)](#). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS [\(24\)](#). Além disso, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento [\(12\)](#).

Acerca do tratamento da comorbidade entre TDM e dor crônica, os estudos são escassos [\(13\)](#). Antidepressivos, como a paroxetina, a sertralina, a duloxetina e a amitriptilina demonstraram ação no alívio de sintomas de ambas as condições. De fato, as diretrizes europeias EULAR (European League Against Rheumatism) e aquelas publicadas pela sociedade médica alemã (The Association of the Scientific Medical Societies in Germany - AWMF) e canadense (Canadian Guideline), recomendam o uso da duloxetina em pacientes que tenham dor crônica (decorrente de fibromialgia) e depressão associadas [\(25–27\)](#).