

Nota Técnica 64253

Data de conclusão: 11/02/2022 17:39:31

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santo Ângelo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 64253-A

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia e Transtorno depressivo recorrente

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: duloxetine 60mg, um comprimido ao dia, de forma contínua

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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 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 do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 86,76

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: -

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 [\(22\)](#). Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em TDM e neuropatia diabética em 2004 e para uso em dor crônica em 2010. Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de TDM; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia; 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 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=1978) com outros IRSN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453 participantes) 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 [\(24\)](#).

Revisão seguida de metanálise mais recente, 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.

Já para o tratamento da fibromialgia, são úteis os resultados de revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010 e revisada em 2014, na qual foram analisados 18 ensaios clínicos que avaliaram o uso da duloxetina na dor crônica ou dor neuropática periférica em adultos [\(25\)](#). 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 a 2,06) e número necessário a tratar (NNT) de 8, variando de 4 a 21. Também houve melhora quando avaliado o uso por 28 semanas, quando o risco relativo foi estimado em 1,58 (IC95% 1,10 a 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 60 mg/dia.

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 (26). Uma recente revisão narrativa que avaliou 8 destas revisões destaca que 4 delas não encontraram diferença no uso dos referidos fármacos para o desfecho da 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 o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas em relação aos outros fármacos. 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 ($P=0,3$) (27) 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 a 1,49), ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público (28).

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 ISRN (classe na qual está a duloxetina) (29). 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: espera-se eficácia no controle do TDM e no tratamento da dor equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS, com potencial menor tolerabilidade em relação à fluoxetina e à sertralina.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Tanto para o uso em TDM como para o uso em tratamento da dor na fibromialgia, a evidência científica disponível aponta para benefício de uso de duloxetina quando esta é comparada a placebo, mas não é possível afirmar sobre benefícios em relação a outros tratamentos ativos. O SUS dispõe de diversas opções para tratamento da fibromialgia e para tratamento de TDM.

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. 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.

4. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

5. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? *Ann Pharmacother*. 2008;42(10):1439–46.

6. 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.

7. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

8. 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.

9. 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).

10. 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).

11. 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.

12. 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.

13. 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).

14. 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.

15. 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).

16. 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.

17. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Disponível em: 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

18. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2019. Disponível em: 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

19. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.

20. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et

- al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):56–66.
21. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacol Ther*. 2001;92(2–3):179–212.
22. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010;11(6):505–21.
23. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(10).
24. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs*. 2015;29(8):695–712.
25. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1).
26. Farias AD de, Eberle L, Amador TA, Pizzol T da SD. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. *Adv Rheumatol*. 2020;60.
27. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res Off J Am Coll Rheumatol*. 2008;59(9):1279–98.
28. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract*. 2011;11(6):516–27.
29. 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>
30. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PloS One*. 2012;7(8):e42003.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos anexados ao processo, a paciente apresenta diagnóstico de Fibromialgia e Transtorno Depressivo e, neste contexto, pleiteia recebimento de Duloxetina. Em um dos laudos (Evento 7, documento 2, página 1) há descrição de uso prévio de pregabalina e trazodona, sem resposta satisfatória. Há também prescrições e laudos no processo sobre o diagnóstico de Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores, pleiteando o uso de outros fármacos que serão abordados em notas técnicas específicas.

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), e a 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% (3). 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 (4).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (5). 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 (7). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (8). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (12), mirtazapina (13), paroxetina (14), sertralina (15), 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 (16). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (16). 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 (7,16). 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 monoaminooxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia (17).

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 (17,18). 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 (19). 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 (19,20).

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 (21). 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 (19).

CID: I80.0 - Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores

Diagnóstico: Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos e ecodoppler venoso de membros inferiores.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: edoxabana 30mg contínuo 01 cp 1x ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: varfarina sódica e heparina sódica.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 215,94

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A edoxabana é um fármaco anticoagulante com ação inibitória direta e reversível do fator Xa, resultando numa diminuição da atividade do complexo protrombinase com consequente diminuição da geração de trombina e do desenvolvimento do coágulo de fibrina. Junto à rivaroxabana e apixabana configuram os chamados “novos anticoagulantes”, ou “anticoagulantes de ação direta” (DAOCs, do inglês) (9,10). Sua administração é oral e sua ação anticoagulante é previsível, não requerendo monitorização. Em relação à varfarina apresenta menos interações conhecidas com outros fármacos ou alimentos, além de conferir conforto posológico, uma vez que não requer monitoramento mensal (10).

A edoxabana não foi testada no contexto específico de trombose venosa superficial. É preciso considerar que para essa condição clínica não há consenso sobre o fármaco de escolha ou mesmo o tempo de tratamento (1). Estão disponíveis poucos estudos, e em sua maioria estudos pequenos, com deficiências metodológicas (2): em comparação com o placebo, os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), a heparina não fracionada, a heparina de baixo peso molecular (HBPM) e o fondaparinux reduziram a extensão do trombo e/ou a recorrência de flebite; uma redução significativa na incidência de embolia pulmonar não foi consistentemente demonstrada para qualquer um desses agentes. O único DAOC testado para essa condição foi a Rivaroxabana, no estudo SURPRISE (11), estudo aberto de não inferioridade, que randomizou 472 pacientes com TVS com alto risco de TEV para rivaroxabana oral (10 mg por dia) ou fondaparinux subcutâneo (2,5 mg por dia) por 45 dias. Nenhuma diferença significativa foi encontrada para o resultado de eficácia primária em 45 ou 90 dias (composto de TVP sintomática ou embolia pulmonar, progressão ou recorrência de TVS e mortalidade por todas as causas) ou para os desfechos individuais.

Quando consideramos anticoagulação em pacientes com TEV, a eficácia da edoxabana foi avaliada no estudo HOKUSAI-VTE (12), financiado pela farmacêutica Daiichi-Sankyo, um ensaio clínico duplo cego de não inferioridade em que se comparou a eficácia e segurança da edoxabana com a varfarina no tratamento do tromboembolismo venoso por um período de 3 a 12 meses. Foram incluídos 4.921 pacientes com 18 anos ou mais com diagnóstico de trombose venosa profunda e/ou embolia pulmonar. O limite superior para o hazard ratio para estabelecer não inferioridade foi de 1,5. Neste estudo, demonstrou-se a não inferioridade da edoxabana, 60mg uma vez ao dia, em relação à Varfarina no tratamento e prevenção da embolia venosa recorrente (HR 0,89; IC95% 0,70–1,13; $P < 0,001$ para não inferioridade). Se considerados apenas os pacientes com histórico prévio de embolia pulmonar, o HR para recorrência de eventos trombóticos durante o estudo foi de 0,73 (IC95% 0,50-1,06). Quanto à segurança, na prevenção de eventos hemorrágicos maiores ou clinicamente relevantes, encontrou-se HR de 0,81 (IC95% 0,71-0,94; $P = 0,004$ para superioridade).

Um conjunto de revisões sistemáticas foram publicadas desde então, comparando o uso dos anticoagulantes de ação direta à varfarina, incluindo o estudo HOKUSAI-VTE como referência para a edoxabana. Citam-se como destaques os trabalhos publicados em 2016 pela Cochrane, avaliando uso de DOACs na prevenção de tromboembolismo pulmonar (13) e em trombose venosa profunda (14). De forma geral, as conclusões dos estudos foram de que evidências de qualidade moderada a alta sugerem que não há diferenças entre os DOACs e a anticoagulação padrão para o tratamento de longo prazo da embolia pulmonar; que no tratamento da TVP os DOACs não foram encontradas diferenças na taxas de TEV recorrente, TVP recorrente, EP fatal, EP não fatal ou mortalidade por todas as causas; que, no entanto, DOACs orais foram associados a menores incidências de sangramento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de eventos tromboembólicos de maneira não inferior à alternativa disponível pelo SUS, varfarina.

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

Conclusão

Tecnologia: TOSILATO DE EDOXABANA MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem evidências que embasem o uso do fármaco prescrito quando se considera especificamente a condição clínica de trombose venosa superficial, e a condição não está nem mesmo prevista na bula do mesmo.

Ao considerar as evidências para um cenário clínico mais amplo, cabe ponderar que o fármaco prescrito confere maior comodidade, pela não necessidade de monitoramento mensal e a menor interação com alimentos e outros fármacos, quando comparado ao tratamento com varfarina. Entretanto, as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança da edoxabana para a prevenção secundária da embolia pulmonar e de trombose venosa profunda são provenientes de um único estudo, e que comprovou apenas a não inferioridade do fármaco em relação à alternativa disponível no SUS.

Ainda, é controversa a relação custo-efetividade da edoxabana, quando comparada à varfarina. A CONITEC definiu a não incorporação do fármaco para outra condição clínica, e agências de países de alta renda, como aquelas da Inglaterra e Canadá, apenas aprovaram o uso do fármaco após acordo comercial de redução de preço.

Por fim, destaca-se que não há impedimento clínico na troca da terapia medicamentosa. Estão

disponíveis protocolos que orientam a substituição da terapia com anticoagulantes orais diretos por antagonistas da vitamina K, alternativa disponível no SUS (<https://www.ufrgs.br/telessaunders/perguntas/como-substituir-rivaroxaban-por-varfarina-ambulatorialmente/>).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Almeida MJ de, Guillaumon AT, Miquelin D, Joviliano EE, Hafner L, Sobreira ML, et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. J Vasc Bras [Internet]. 28 de novembro de 2019 [citado 2 de agosto de 2021];18. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180105>

2. Sherry Scovell. Superficial vein thrombosis and phlebitis of the lower extremity veins - UpToDate. In: Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Feb 18, 2021. UpToDate, Waltham, MA, 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/superficial-vein-thrombosis-and-phlebitis-of-the-lower-extremity-veins>

3. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 2 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351344356201415/?substancia=25612>

4. Ortel T, Neumann T, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism.2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4693/463998/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>

5. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. janeiro de 2016;106(1):4–12.

6. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA). UpToDate; 21 Ago 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>

7. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>.

8. Hull R, Lip GY. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. UpToDate; 05 April 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=tromboembolismo%20venoso&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

9. Leung, LLK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 8 Maio 2020 [citado 8 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects>

10. Hirsh J, Eikelboom JW, Chan NC. Fifty years of research on antithrombotic therapy: Achievements and disappointments. European Journal of Internal Medicine. 1o de dezembro de 2019;70:1–7.

11. Beyer-Westendorf, Jan et al. “Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-

inferiority SURPRISE phase 3b trial.” The Lancet. Haematology vol. 4,3 (2017): e105-e113. doi:10.1016/S2352-3026(17)30014-5.

12. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 10 de outubro de 2013;369(15):1406–15.

13. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 4 de dezembro de 2015;2015(12). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463831/>.

14. Robertson, Lindsay et al. “Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis.” The Cochrane database of systematic reviews ,6 CD010956. 30 Jun. 2015, doi:10.1002/14651858.CD010956.pub2

15. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Edoxaban for venous thromboembolism (VTE) [Internet]; Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0499_complete_Lixiana_VTE_May_29_17_e.pdf

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism (TA354) [Internet]; 26 Ago 2015 [citado em 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta354/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>

17. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Apixabana, rivaroxabana e dabigatрана em pacientes com fibrilação atrial não valvar. 2016 fev. Report No.: 195.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos anexados ao processo, a paciente apresenta diagnóstico de flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores. A parte autora pleiteia recebimento de Edoxabana, sobre a qual versará essa nota, e de Diosmina + Hesperidina, que será abordada em nota específica. Há também prescrições e laudos no processo sobre os diagnósticos de Fibromialgia e Transtorno Depressivo, pleiteando o uso de Duloxetina, que será abordado em nota técnica específica.

Sobre o quadro de tromboflebite, é preciso considerar que as descrições clínicas anexas ao processo não são detalhadas. Há prescrição recente (maio de 2021) de Edoxabana e de Diosmina + Hesperidina (Evento 1, RECEIT8, Página 1), bem como laudo atestando CIDS I80 (Flebite e tromboflebite) e E66 (Obesidade). Em laudo de junho de 2021 há relato de que paciente não alcançou bom resultado clínico com uso varfarina. Estão anexados exames ecodoppler de 2017, 2019 e 2020, em geral mostrando quadro similar, com sistema venoso profundo pérvio e competente, e veia safena magna ocluída por trombo desde o terço proximal da coxa até o terço proximal da perna.

Assim, embora não esteja descrito em laudo médico, entende-se que o objetivo da prescrição é de anticoagulação a longo prazo, não para tratamento de quadro agudo. A distinção é importante pois, para prevenção de eventos secundários, é razoável considerar as evidências disponíveis para o tratamento de tromboembolismo venoso como um todo.

A tromboflebite superficial, ou trombose venosa superficial (TVS), caracteriza-se pela formação de trombos dentro de veias superficiais, com suboclusão ou oclusão da luz e reação

inflamatória no seu trajeto, sendo mais comum nos membros inferiores (1). O tratamento de flebite e trombose das veias superficiais na extremidade inferior inclui cuidados sintomáticos (controle da dor, redução da inflamação) para todos os pacientes e avaliação clínica seriada, que geralmente inclui ultrassom e pode incluir também anticoagulação (profilática ou terapêutica). A abordagem do tratamento difere dependendo do envolvimento de veias axiais (ou seja, safena magna, safena acessória ou veia safena parva) ou veias tributárias e da extensão do trombo (2). Alguns quadros também têm indicação de tratamento cirúrgico, principalmente quando há trombos presentes em veias varicosas (1,2).

O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (4). A TVP caracteriza-se pela formação de um trombo (coágulo) dentro de uma veia profunda, sendo mais frequente em membros inferiores (80 a 95%). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e o TEP. A incidência anual de TEV é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade padronizada por idade para TEP no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (5).

Os fatores de risco para TEV incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (6,7). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento constitui-se de o tratamento constitui-se de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (8).

Tecnologia 64253-C

CID: I80.0 - Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores

Diagnóstico: Flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos e ecodoppler venoso de membros inferiores.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIOSMINA + HESPERIDINA

Via de administração: VO

Posologia: diosmina + hesperidina 900mg + 100mg 1 cp 1x ao dia

Uso contínuo? Sim

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: DIOSMINA + HESPERIDINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: terapia de anticoagulação/antiagregação plaquetária com varfarina, heparina sódica e ácido acetilsalicílico, além de fisioterapia e tratamento esclerosante.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 79,31

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A diosmina é um bioflavonóide, já a hesperidina é um fitoquímico de estrutura glicosídeo-flavonóides, também chamado de vitamina P. Ambos têm atividade no sistema vascular de retorno, diminuindo a distensibilidade e a estase venosa, e na microcirculação, normalizando a permeabilidade e reforçando a resistência capilar (8).

Em revisão sistemática realizada pela Cochrane (8), recentemente atualizada (2020), que avaliou o uso de medicamentos flebotônicos no tratamento dos sinais e sintomas da insuficiência venosa crônica, foram incluídos 56 ensaios clínicos randomizados duplo cegos nas análises quantitativas. Os resultados gerais da revisão dizem de que há evidências de certeza moderada de que os flebotônicos provavelmente reduzem ligeiramente o edema, em comparação com o placebo; evidência de certeza moderada de eles causem de pouca ou nenhuma diferença na qualidade de vida; e evidências de baixa certeza de que esses fármacos não influenciam a cura da úlcera.

Os resultados da metanálise realizada pelo grupo especificamente para os 11 estudos referentes ao uso da diosmina (ou hidrosmina, fármaco com qual compartilha características) mostraram benefício marginal no uso destes fármacos versus placebo para o desfecho câimbra (risco relativo 0,83 IC95% 0,70-0,98) e inchaço dos membros (risco relativo 0,70 IC95% 0,52-0,94), sem diferença nos demais desfechos avaliados. Os autores concluem que, apesar do grande número de estudos incluídos, as evidências são frágeis, visto que há grande heterogeneidade na análise que os efeitos observados são de pequena magnitude. Ainda, dos 11 estudos, 9 relataram eventos adversos, sendo os eventos gastrointestinais os mais comuns (8).

Cabe citar que entre os três estudos de eficácia que embasaram o registro sanitário do medicamento, um está incluído na revisão acima (9), um é estudo aberto (10), e o outro é um estudo não comparado (11).

Destacamos também ensaio clínico realizado no Hospital Geral de Carapicuíba, no estado de São Paulo, no qual 127 pacientes com insuficiência venosa foram randomizados em 4 grupos: o primeiro recebeu diosmina associada à hesperidina, o segundo aminaftona, o terceiro cumarina associada à troxerrutina e o quarto, placebo. Os pacientes foram acompanhados por um mês, quando os resultados pré e pós tratamento foram comparados. No que se refere ao volume dos membros, observou-se diminuição de 100mL, ou mais, após tratamento com diosmina e hesperidina em 64,3% dos participantes, enquanto esta redução foi observada em 36,6% daqueles incluídos no grupo placebo. Também avaliou-se a qualidade de vida através de questionário que incluiu 10 dimensões para avaliação da capacidade funcional dos indivíduos. Aqueles em tratamento com diosmina e hesperidina apresentaram diferença de 11,9 a 13,8 pontos no escore de qualidade de vida, enquanto aqueles do grupo placebo tiveram variação entre 5,4 e 13,1 pontos. Estatisticamente, esta diferença foi marginalmente significativa ($P=0,055$), mas cabe ressaltar que esta medida provém de um questionário não validado (12). Esse estudo foi incluído na metanálise previamente citada (8) apenas na análise para aminaftona, pois os outros braços do estudo apresentavam combinações de fármacos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível melhora discreta no edema associado à condição, provavelmente sem impacto sobre tempo de fechamento de úlceras venosas, e provavelmente sem impacto na qualidade de vida. Desfechos incertos a longo prazo.

Conclusão

Tecnologia: DIOSMINA + HESPERIDINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado o uso de diosmina + hesperidina no tratamento da insuficiência venosa estejam disponíveis em quantidade significativa na literatura científica, tendo sido realizados inclusive no Brasil, estes ainda têm qualidade metodológica baixa e heterogeneidade marcante, o que compromete as conclusões dos estudos individuais. Metanálise dos estudos de maior qualidade disponível demonstrou benefício apenas marginal sobre desfechos menores, sem impacto em desfechos primordiais ou em qualidade de vida.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Kabnick, LS Scovell S. Overview of lower extremity chronic venous disease [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 22 de setembro de 2020 [citado em 15 de novembro de 2020]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-chronic-venous-disease>

2. Almeida MJ de, Guillaumon AT, Miquelin D, Joviliano EE, Hafner L, Sobreira ML, et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. J Vasc Bras [Internet]. 28 de novembro de 2019 [citado 2 de agosto de 2021];18. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.180105>

3. Sherry Scovell. Superficial vein thrombosis and phlebitis of the lower extremity veins - UpToDate. In: Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Feb 18, 2021. UpToDate, Waltham, MA, 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/superficial-vein-thrombosis-and-phlebitis-of-the-lower-extremity-veins>

4. Ortel T, Neumann T, Ageno W et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. 2020. Disponível em: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/19/4693/463998/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>

5. Darze ES, Casqueiro JB, Ciuffo LA, Santos JM, Magalhães IR, Latado AL, et al. Mortalidade por Embolia Pulmonar no Brasil entre 1989 e 2010: Disparidades Regionais e por Gênero. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. janeiro de 2016;106(1):4–12.

6. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA). UpToDate; 21 Ago 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>

7. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>.

8. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, Vargas E, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD003229. DOI:

10.1002/14651858.CD003229.pub4.

9. Gilly, R.; Pillion, G.; Frileux, C.: Evaluation of a new vasoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a double-blind, placebo-controlled study. *Phlebology* 1994; 9: 67-70.

10. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz Torun B, Kaszuba A, et al. The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers: an open, multicentre, controlled, randomised study. *Phlebology* 1999;14(4):151-7.

11. Jantet, G. "Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids." *Angiology* vol. 53,3 (2002): 245-56. doi:10.1177/000331970205300301.

12. Belczak, S. Q., Sincos, I. R., Campos, W., Beserra, J., Nering, G., & Aun, R. (2013). Venoactive drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 29(7), 454–460. doi:10.1177/0268355513489550

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos anexados ao processo, a paciente apresenta diagnóstico de flebite e tromboflebite dos vasos superficiais dos membros inferiores. Estão anexados exames ecodoppler de 2017, 2019 e 2020, em geral mostrando quadro similar, com sistema venoso profundo pérvio e competente, e veia safena magna ocluída por trombo desde o terço proximal da coxa até o terço proximal da perna. Nesse contexto pleiteia recebimento de Edoxabana, cujo uso será abordado em nota específica, e de Diosmina + Hesperidina, que será abordada na presente - cabe considerar que não há relato específico nos laudos, mas subentende-se presença de doença venosa crônica como motivo para prescrição. Há também prescrições e laudos no processo sobre os diagnósticos de Fibromialgia e Transtorno Depressivo, pleiteando o uso de Duloxetine, que será abordado em nota técnica específica.

Doença venosa crônica é um termo que se refere a um amplo espectro de anormalidades venosas, usualmente de membros inferiores. Seu estágio avançado é chamado de insuficiência venosa crônica (IVC), e se caracteriza por persistente edema nas pernas e alterações na pele, com presença de úlcera venosa (UV), uma ferida profunda comumente localizada nas pernas que se manifesta a partir do escurecimento da pele, geralmente no tornozelo, e pode se estender para a perna e o pé, em casos mais graves, afetando a qualidade de vida do paciente devido à necessidade de visitas clínicas ambulatoriais para trocas de curativos, dor crônica e odor desagradável (1).

A tromboflebite superficial, ou trombose venosa superficial (TVS), caracteriza-se pela formação de trombos dentro de veias superficiais, com suboclusão ou oclusão da luz e reação inflamatória no seu trajeto, sendo mais comum nos membros inferiores (2). O tratamento de flebite e trombose das veias superficiais na extremidade inferior inclui cuidados sintomáticos (controle da dor, redução da inflamação) para todos os pacientes e avaliação clínica seriada, que geralmente inclui ultrassom e pode incluir também anticoagulação (profilática ou terapêutica). A abordagem do tratamento difere dependendo do envolvimento de veias axiais (ou seja, safena magna, safena acessória ou veia safena parva) ou veias tributárias e da extensão do trombo (3). Alguns quadros também têm indicação de tratamento cirúrgico, principalmente quando há trombos presentes em veias varicosas (2,3).

O termo tromboembolismo venoso (TEV) inclui duas condições frequentes, que são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (3). A TVP caracteriza-se pela formação de um trombo (coágulo) dentro de uma veia profunda, sendo mais frequente em membros inferiores (80 a 95%). As principais complicações decorrentes dessa doença são: insuficiência venosa crônica/síndrome pós-trombótica (edema e/ou dor em membros inferiores, mudança na pigmentação, ulcerações na pele) e o TEP. A incidência anual de TEV é estimada em aproximadamente 1 a 2 para cada 1000 nos Estados Unidos. A taxa de mortalidade padronizada por idade para TEP no Brasil, em 2010, foi estimada em 2,09 a cada 100.000, apresentando queda se comparada ao ano de 1989, quando era de 3,04 a cada 100.000, associada à melhora no diagnóstico e tratamento da condição (4).

Os fatores de risco para TEV incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (5,6). O diagnóstico inclui avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem e o tratamento constitui-se de o tratamento constitui-se de terapia anticoagulante ou trombolítica, que pode ser eventual ou contínua, a depender do risco de recorrência. Alguns casos podem requerer intervenção cirúrgica (7).