

Nota Técnica 64650

Data de conclusão: 15/02/2022 14:55:02

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Maria/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 64650-A

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: pregabalina 150mg 1 cp 2x 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: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento de fibromialgia têm-se amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína. Há também agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina [\(6\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PREGABALINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 75,99

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PREGABALINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como um neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. A pregabalina, foi sintetizada como um análogo lipofílico do ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), de forma a facilitar sua difusão, através da barreira hematoencefálica, ao SNC [\(7,8\)](#). A dose terapêutica para o tratamento da dor fibromiálgica varia entre 300 a 600mg/dia [\(6\)](#).

Em revisão sistemática do grupo Cochrane foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, com duração mínima de duas semanas, avaliando o uso da pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática [\(9\)](#). No total, foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática central, a pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, representado por um risco relativo de 1,6 (IC95% 1,3 - 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 - 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.

Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado pregabalina à gabapentina, fármaco disponível no sistema público de saúde. Entretanto, algumas revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam estes indiretamente, por metanálise. Em uma destas revisões, que incluiu ensaios clínicos que avaliaram a efetividade e segurança da pregabalina ou gabapentina versus placebo no tratamento da fibromialgia, não foi encontrada diferença na magnitude da proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho fadiga, humor deprimido ou ansiedade [\(10\)](#). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos na comparação com gabapentina. Em relação à segurança da pregabalina versus placebo, o número necessário para causar dano (NNH), calculado considerando os pacientes que abandonaram o tratamento com pregabalina por eventos adversos foi de 9,5, variando entre 7,6 e 12,8. Os eventos adversos que levaram ao abandono incluem tontura, sonolência, aumento de peso e piora no desempenho cognitivo.

Uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos, com risco relativo de 1,21 (IC95% 0,79 - 1,81) se considerada pregabalina 300mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 - 1,61) se considerada pregabalina 450mg/dia [\(11\)](#). Ainda, foi avaliada diferença no risco de descontinuidade do tratamento como consequência dos eventos adversos. Para este desfecho o risco relativo da comparação entre as duas alternativas terapêuticas também não mostrou diferença, sendo estimado em 1,03 (IC95% 0,51 - 1,91) se considerada pregabalina 300mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 - 1,43) se considerada

pregabalina 450mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.

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, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para ISRN (12). 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%).

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

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

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da pregabalina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta para benefício no uso apenas quando é comparada a placebo. Não foi observado benefício clinicamente relevante quando comparada a tratamento ativo, como a gabapentina, fármaco disponível 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 pregabalina. Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da pregabalina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado, mesmo em decisão individual.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia \[Internet\]. Uptodate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults). 2. [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](https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults). 3. [Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5\(2\):20.](https://doi.org/10.1016/j.biomed.2017.05.002) 4. [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.](https://doi.org/10.1590/s0034-73322010000100006) 5. [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.](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2001.02.002) 6. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. \[Internet\]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf)

7. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, et al. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001;26(1-2):123-8.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.
9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(1).
10. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials. *PAIN®.* 2009;145(1-2):69-81.
11. 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.
12. 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>
13. MacKrell K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. *BMJ Open.* 2018;8(10):e023667.
14. MacKrell K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. *Psychol Health.* 2019;34(12):1470-85.
15. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open.* 2015;5(12).
16. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1583-97.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Internet]. 2009. 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: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de fibromialgia e de transtorno obsessivo-compulsivo. Por esse motivo, faz uso dos fármacos pregabalina 300 mg/dia, trazodona 150 mg/dia e fluvoxamina 300 mg/dia. Pleiteia em processo também os medicamentos Luvox® (maleato de fluvoxamina) e Donaren® (cloridrato de trazodona), para evitar "grave evento adverso", bem como o fármaco pregabalina. A presente nota técnica versará sobre a utilização de pregabalina no tratamento de fibromialgia.

A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do

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

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 (3).

Tecnologia 64650-B

CID: F42.0 - Transtorno obsessivo-compulsivo com predominância de idéias ou de ruminações obsessivas

Diagnóstico: Transtorno obsessivo-compulsivo com predominância de ideias ou de ruminações obsessivas.

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: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Via de administração: VO

Posologia: maleato de fluvoxamina 100 mg 1 cp 3x 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: MALEATO DE FLUVOXAMINA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A fluvoxamina é classificada como um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina (ISRS) (9). Foi o primeiro ISRS lançado, mundialmente, para o tratamento de transtorno depressivo maior. Nos Estados Unidos, em contrapartida, possui aprovação para uso no tratamento de TOC e de transtornos de ansiedade. De forma similar a sertralina, além da ação inibitória na recaptação da serotonina, a fluvoxamina possui interação com receptores σ_1 . Os receptores σ_1 são proteínas transmembranas envolvidas na modulação da atividade de canais de cálcio, cuja disfunção foi associada a múltiplas patologias, como esquizofrenia. Tal mecanismo de ação pode justificar a atividade terapêutica da fluvoxamina (e da sertralina) no tratamento de, por exemplo, depressão com sintomas psicóticos.

Há evidência de elevada qualidade embasando a prescrição de antidepressivos ISRS no tratamento de TOC. Mais precisamente, de escitalopram (10), de fluoxetina (11,12), de fluvoxamina (13–15) e de sertralina (16,17). Conforme evidenciado por revisão sistemática do grupo Cochrane, entre os antidepressivos ISRS, as taxas de resposta com SSRIs são geralmente duas vezes maiores à taxa de resposta ao placebo (entre 40 e 60% com ISRS versus <20% com placebo) (18). Ademais, taxas de resposta não diferiram significativamente entre os antidepressivos ISRS.

Nessa linha, revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados e controlados avaliou diferentes tratamentos para o Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) (19). Foram incluídos 53 artigos, totalizando 6.652 participantes. Dentre eles, 13 ensaios clínicos randomizados (n=521) sobre a eficácia e segurança do uso de fluvoxamina no tratamento de TOC. Fluvoxamina mostrou-se superior ao placebo, mas igualmente eficaz a outros ISRS (como a fluoxetina, disponível no SUS) e a clomipramina (também disponível no SUS).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia superior ao placebo no alívio dos sintomas de TOC, mas equivalente às alternativas disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: MALEATO DE FLUVOXAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TOC, diversas delas disponibilizadas pelo SUS e não há evidência de que a fluvoxamina seja superior a estas.

Destaca-se, portanto, que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Ainda que tivesse utilizado os medicamentos, para caracterizar refratariedade faz-se necessário uso da medicação, em dose otimizada, por um tempo mínimo

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.

[2006;30\(3\):327–37.](#)

[2. Macy AS, Theo JN, Kaufmann SC, Ghazzaoui RB, Pawlowski PA, Fakhry HI, et al. Quality of life in obsessive compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2013;18\(1\):21–33.](#)

[3. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14\(S1\):S1.](#)

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

[5. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Schendel DE, Mortensen PB, Plessen KJ. Mortality among persons with obsessive-compulsive disorder in Denmark. *JAMA Psychiatry*. 2016;73\(3\):268–74.](#)

[6. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John Wiley & Sons; 2021.](#)

[7. Fineberg NA, Brown A, Reghunandanan S, Pampaloni I. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15\(8\):1173–91.](#)

[8. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia \[Internet\]. 2013. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>](#)

[9. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;](#)

[10. Rabinowitz I, Baruch Y, Barak Y. High-dose escitalopram for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23\(1\):49–53.](#)

[11. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*. 1995;166:424–43.](#)

[12. Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y, Goldner E, Swinson R, van Ameringen MA, et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22\(2\):148–54.](#)

[13. Hollander E, Koran LM, Goodman WK, Greist JH, Ninan PT, Yang H, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64\(6\):0–0.](#)

[14. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15\(2\):69–76.](#)

[15. Mundo E, Rouillon F, Figuera ML, Stigler M. Fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: similar efficacy but superior tolerability in comparison with clomipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16\(6\):461–8.](#)

[16. Ninan PT, Koran LM, Kiev A, Davidson JR, Rasmussen SA, Zajecka JM, et al. High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67\(1\):0–0.](#)

[17. Bisslerbe J, Lane R, Flament M, France-Belgian OCD Study Group. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry*. 1997;12\(2\):82–93.](#)

[18. Soomro GM, Altman DG, Rajagopal S, Browne MO. Selective serotonin re-uptake inhibitors \(SSRIs\) versus placebo for obsessive compulsive disorder \(OCD\). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;\(1\).](#)

[19. Skapinakis P, Caldwell DM, Hollingworth W, Bryden P, Fineberg NA, Salkovskis P, et al. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016;3\(8\):730–9.](#)

[20. MacKrell K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived](#)

[efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. BMJ Open. 2018;8\(10\):e023667.](#)

21. [MacKrell K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. Psychol Health. 2019;34\(12\):1470–85.](#)

22. [Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. BMJ Open. 2015;5\(12\).](#)

23. [Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43\(10\):1583–97.](#)

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. [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: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de fibromialgia e de transtorno obsessivo-compulsivo. Por esse motivo, faz uso dos fármacos pregabalina 300 mg/dia, trazodona 150 mg/dia e fluvoxamina 300 mg/dia. Pleiteia em processo também os medicamentos Luvox® (maleato de fluvoxamina) e Donaren® (cloridrato de trazodona), para evitar "grave evento adverso", bem como o fármaco pregabalina. A presente nota técnica versará sobre a utilização de fluvoxamina no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo.

O transtorno obsessivo compulsivo (TOC) é considerado o quarto transtorno mental mais comum em países de alta renda (1,2). Possui prevalência de 1 a 2,3% ao longo da vida (3). Normalmente, os primeiros sintomas aparecem antes da segunda década de vida.

Para o diagnóstico de TOC, é necessária a ocorrência de obsessões e de compulsões (4). Obsessões são pensamentos, imagens ou impulsos recorrentes, persistentes e intrusivos que causam ansiedade acentuada, enquanto que compulsões são comportamentos ou atos mentais repetitivos que o paciente se sente compelido a realizar para reduzir a ansiedade relacionada às obsessões [26]. No TOC, tanto as obsessões quanto as compulsões consomem tempo e causam prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional. De fato, trata-se da décima causa de incapacitação em todo o mundo: associa-se ao aumento de mortalidade, à redução de qualidade de vida tanto do paciente quanto de seus cuidadores e à disfunção cognitiva, social e ocupacional do paciente (5).

Diretrizes internacionais recomendam tratamento de primeira linha com psicoterapia (mais precisamente, terapia cognitivo comportamental) ou com antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluvoxamina, a sertralina ou a fluoxetina (3,6,7). Caso não haja resposta ao antidepressivo ISRS, ou a resposta seja insuficiente, pode-se associar o antidepressivo tricíclico, clomipramina. Como segunda linha de tratamento, há possibilidade de associar antipsicóticos atípicos (como o aripirazol ou a risperidona) ou lamotrigina ao antidepressivo, bem como combinar citalopram e clomipramina.

Tecnologia 64650-C

CID: F42.0 - Transtorno obsessivo-compulsivo com predominância de idéias ou de ruminações obsessivas

Diagnóstico: Transtorno obsessivo-compulsivo com predominância de ideias ou de ruminações obsessivas

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de trazodona 150 mg 1 cp à noite

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: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento de fibromialgia há amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína. Há também agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina [\(7\)](#).

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 TRAZODONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A trazodona foi desenvolvida nos anos sessenta como um antidepressivo de segunda geração [\(8\)](#). Atribui-se sua eficácia no manejo de transtorno depressivo maior a sua ação em receptores serotoninérgicos [\(9\)](#). Nas últimas décadas, foi inúmeras vezes testada em ensaios clínicos randomizados e mostrou-se igualmente eficaz a outras classes de antidepressivos disponíveis pelo SUS, como os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, a sertralina) [\(10,11\)](#).

Tendo em vista que insônia é frequente em pacientes com fibromialgia, é plausível a prescrição de fármaco antidepressivo com potente ação sedativa, como a trazodona. Contudo, o uso de trazodona para tratamento de insônia é controverso. Revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) comparou, individualmente, a trazodona ao uso de placebo no manejo da insônia [\(12\)](#). Foram incluídos sete ECR, somando 429 pacientes. Como desfecho primário foram avaliados a percepção de qualidade do sono e a eficiência do sono, considerada como o percentual de horas de sono dentre o total de horas que o indivíduo passou na cama. Para o primeiro, avaliado a partir de aplicação de questionário estruturado, foi observado discreto benefício no uso da trazodona versus placebo ($P=0,05$), sendo necessário ponderar a heterogeneidade entre os estudos ($I^2=65\%$). Para o segundo, relatado por quatro

dos sete estudos incluídos, não foi observada melhora quando se comparou o uso da trazodona com placebo ($P=0,53$), mesmo quando considerados subgrupos clínicos ou demográficos; para este desfecho a heterogeneidade foi baixa ($I^2=0\%$). Quanto ao desfecho secundário, número de vezes em que os sujeitos acordam ao longo da noite, observou-se melhora com o uso da trazodona, em relação ao grupo placebo ($P=0,03$). Quanto à tolerabilidade, não foi observada diferença significativa entre os grupo trazodona e o grupo placebo no resultado da descontinuação por eventos adversos ($P=0,80$) nem por qualquer causa ($P=0,24$). Outras revisões sistemáticas que avaliaram o uso de antidepressivos e hipnóticos não-benzodiazepínicos no manejo da insônia também consideraram o cloridrato de trazodona em suas análises, embora majoritariamente pela inclusão dos mesmos ECR que compunham o estudo supracitado [\(13–15\)](#). De maneira geral, a eficácia comparativa e de longo prazo de antidepressivos e hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta. Entretanto, é digno de nota que, dado sua característica de tempo de meia-vida prolongado, superior à 10 horas, seu efeito sedativo suscita particular preocupação quanto ao seu uso em idosos, especialmente no que se refere aos sintomas de tontura e deficiência psicomotora, especialmente experimentados ao acordar [\(16\)](#).

Com relação especificamente ao uso de trazodona para tratamento de pacientes com diagnóstico de fibromialgia, Calandre e colaboradores (2011) avaliaram a combinação de trazodona e pregabalina por meio de um estudo aberto e sem grupo controle com duração de 24 semanas [\(17\)](#). O total de 66 pacientes iniciaram tratamento com trazodona (doses entre 50 e 300 mg ao dia). Depois de 12 semanas, 41 pacientes aceitaram o acréscimo de pregabalina (doses de 75 a 450 mg ao dia) ao tratamento. Quando tratados com trazodona, os pacientes apresentaram melhora na qualidade do sono e na sintomatologia da fibromialgia. A combinação de pregabalina somou-se à ação da trazodona, aliviando dor. Trata-se, contudo, de um estudo com reduzida qualidade metodológica em função do pequeno número amostral e da ausência de comparador. Em busca realizada em 01 de agosto de 2021 na base de dados PubMed não foram encontrados estudos com qualidade metodológica superior, ou comparando a trazodona às múltiplas alternativas disponíveis no SUS.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia e de fibromialgia. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. À possibilidade de uso das alternativas disponíveis pelo SUS, somam-se incertezas quanto à eficácia da trazodona no tratamento de insônia e de fibromialgia, bem como sua segurança do tratamento prescrito em longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. 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
 2. 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
 3. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
 7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
 8. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. *Riv Psichiatr*. 2019;54(4):137–49.
 9. Fagiolini A, Comandini A, Dell’Osso MC, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(12):1033–49.
 10. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772–85.
 11. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197–245.
 12. Yi X, Ni S, Ghadami MR, Meng H, Chen M, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2018;45:25–32.
 13. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5).
 14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf
 15. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):469–76.
 16. La AL, Walsh CM, Neylan TC, Vossell KA, Yaffe K, Krystal AD, et al. Long-term trazodone use and cognition: a potential therapeutic role for slow-wave sleep enhancers. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):911–21.
 17. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12(1):1–9.
 18. MacKrell K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient

[survey. BMJ Open. 2018;8\(10\):e023667.](#)

[19. MacKrell K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. Psychol Health. 2019;34\(12\):1470–85.](#)

[20. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. BMJ Open. 2015;5\(12\).](#)

[21. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43\(10\):1583–97.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de fibromialgia e de transtorno obsessivo-compulsivo. Por esse motivo, faz uso dos fármacos pregabalina 300 mg/dia, trazodona 150 mg/dia e fluvoxamina 300 mg/dia. Pleiteia em processo também os medicamentos Luvox® (maleato de fluvoxamina) e Donaren® (cloridrato de trazodona), para evitar "grave evento adverso", bem como o fármaco pregabalina. A presente nota técnica versará sobre a utilização de trazodona no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo.

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

Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia tem 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 (3).