

Nota Técnica 73410

Data de conclusão: 25/04/2022 16:34:46

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Carlos Barbosa/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 73410-A

CID: F31.6 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto

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: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Via de administração: VO

Posologia: quetiapina 50 mg tomar 2 cp à noite, por tempo indeterminado.

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: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis para o tratamento do THB o carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol e fluoxetina, além do cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e sertralina, esta última disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul [\(13,14\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: ver tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 209,44

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A quetiapina é um antipsicótico atípico (15), cujo perfil de ação diferencia-se dos demais antipsicóticos (16,17). Além de agir inibindo múltiplos receptores de serotonina (associados à ação antidepressiva) e de dopamina (relacionados com atividade antipsicótica), a quetiapina interage com receptores noradrenérgicos e histamínicos (ação sedativa). Em adultos, é indicada para o tratamento da esquizofrenia e de transtorno afetivo bipolar nas doses de 200 a 800 mg/dia. Na dose prescrita ao caso em tela, a quetiapina é frequentemente utilizada off label, como sedativo-hipnótico, no tratamento de insônia (18).

Revisão sistemática buscou avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de insônia (19). Foi identificado apenas um ensaio clínico randomizado, considerado de baixa qualidade metodológica, que incluiu apenas 13 participantes. Após duas semanas de seguimento, a quetiapina não diferiu estatisticamente do placebo em tempo total de sono (diferença média de 52,68 minutos; IC95% de -27,27 a 132,6), de redução na latência do sono (diferença média de 72,44 minutos; IC95% de -2,65 a 147,5) ou de satisfação com a qualidade do sono (diferença média de 6,16; IC95% de -12,32 a 24,64). Recomendou-se, portanto, que se evite uso de antipsicóticos atípicos como primeira linha de tratamento de insônia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera benefício do uso da tecnologia sobre desfechos relacionados ao sono.

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

Conclusão

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do uso de quetiapina no tratamento de insônia. Ademais, existem alternativas terapêuticas mais bem estudadas para a condição do caso em tela e disponíveis pelo SUS. Por fim, trata-se de uma prescrição off-label - ou seja, que não está indicada em bula, justamente porque não foi devidamente avaliada por estudos científicos.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
 2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
 3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. In: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
 4. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447–53.
 5. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.
 6. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 7. David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.
 9. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2020;172(5):325–36.
 10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700.
 11. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk D-J, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(8):923–47.
 12. Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. 2017;36:S43–7.
 13. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf
 14. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>
 15. Cordioli AV, Gallois CB, Isolani L. Psicofármacos: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
 16. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS

[Irismar. 2014:](#)

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

[18. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, A Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des.* 2015;21\(23\):3280–97.](#)

[19. Thompson W, Quay TA, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med.* 2016;22:13–7.](#)

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, LAUDO10, Página 5), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar. Nesse contexto, apresenta insônia. Realizou tratamento prévio com clorpromazina, levomepromazina, clonazepam e zolpidem, sem resposta. Ademais, fez uso de quetiapina de liberação imediata, medicamento disponível no SUS, interrompida por sedação diurna. Pleiteia, então, tratamento de insônia com quetiapina de liberação prolongada.

A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como THB) ou neurológicas (como o AVC). Nesses casos, recomenda-se o tratamento adequado da condição de base.

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (4). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono. A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (4). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (5).

O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (6). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (7). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de

medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (8–12). O uso de quetiapina em baixas doses, especificamente, não é recomendado em função de seus efeitos adversos cardiometabólicos e da existência de alternativas mais seguras.

Tecnologia 73410-B

CID: I25 - Doença isquêmica crônica do coração

Diagnóstico: Doença isquêmica crônica do coração

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 IVABRADINA

Via de administração: VO

Posologia: ivabradina 5 mg 2x ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS medicamentos da classe dos nitratos, betabloqueadores e inibidores dos canais de cálcio que podem ser usados para o tratamento sintomático da angina. Além disso, o SUS tem disponíveis tratamentos cirúrgicos e procedimentos percutâneos.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 91,07

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

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 IVABRADINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A ivabradina é um medicamento que pertence à classe dos inibidores do nó sinusal. Inibidores específicos do nó sinusal apresentam efeitos seletivos no aumento da resposta cardíaca em repouso e exercício, sem modificar outros aspectos da condução cardíaca e sem efeitos diretos vasculares ou no miocárdio. Ivabradina pode ser usada no tratamento da angina estável como monoterapia ou em combinação com beta bloqueador. Tem principal efeito adverso na visão, em alguns pacientes, causando aumento da sensibilidade à claridade (efeito luminoso). Estes efeitos em geral são transitórios, e se resolvem espontaneamente em 77% dos pacientes, resultando em poucas paradas com o tratamento em sua decorrência (4).

Uma revisão sistemática avaliou o uso da ivabradina em desfechos importantes para pacientes com angina pectoris causada por doença arterial coronariana (5). Foram incluídos 47 ensaios clínicos randomizados (n=35.797 participantes) comparando ivabradina com placebo ou nenhuma intervenção para pacientes com angina devido à doença arterial coronariana publicados antes de junho de 2020. Todos os ensaios e resultados estavam em alto risco de viés. A ivabradina em comparação com o controle não teve efeitos em mortalidade por todas as

causas (razão de risco [RR] 1,04; IC95% 0,96 a 1,13), qualidade de vida (diferenças médias padronizadas [MD] -0,05; IC95% -0,11 a 0,01), mortalidade por doenças cardiovasculares (RR 1,07; IC95% 0,97 a 1,18) e infarto do miocárdio (RR 1,03; IC95% 0,91 a 1,16). A ivabradina pareceu aumentar o risco de eventos adversos graves após a remoção de valores discrepantes (RR 1,07; IC95% 1,03 a 1,11), bem como os seguintes eventos adversos classificados como graves: bradicardia, intervalo QT prolongado, fotopsia, fibrilação atrial e hipertensão. A ivabradina também aumentou o risco de eventos adversos não graves (RR 1,13; IC95% 1,11 a 1,16). A ivabradina pode ter um efeito estatisticamente significativo ao avaliar a frequência de angina (MD 2,06; IC95% 0,82 a 3,30) e estabilidade (MD 1,48; IC95% 0,07 a 2,89), mas os tamanhos de efeito destes desfechos foram pequenos e possivelmente com pouca relevância para os pacientes.

Uma segunda revisão sistemática apresentou resultados semelhantes. Foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados (n=16.039) que compararam ivabradina versus placebo, terapia padrão ou outros medicamentos antianginosos. Não foram observados efeitos do uso da ivabradina em mortalidade cardiovascular (HR 1,10; IC95% 0,94 a 1,28; P=0,25) ou na frequência de episódios de angina pectoris (MD -1,06; IC95% -2,74 a -0,61; P=0,21) (6).

Uma terceira revisão sistemática avaliou ensaios clínicos randomizados duplo-cegos publicados nos últimos 50 anos comparando grupos paralelos no tratamento da angina em pacientes com doença arterial coronariana estável, com tamanho amostral de, no mínimo, 100 pacientes (50 pacientes por grupo), com seguimento mínimo de 1 semana e resultado medido no teste de esforço, sendo a duração do exercício o resultado preferido. Treze estudos foram incluídos. Evidência de equivalência foi demonstrada para o uso de betabloqueadores (atenolol), antagonistas de cálcio (amlodipina, nifedipina) e inibidor de canal (ivabradina) em três desses estudos. Em conjunto, em nenhum dos estudos houve evidência de que uma droga fosse superior a outra no tratamento da angina ou para prolongar a duração total do exercício. Há uma escassez de dados comparando a eficácia de agentes anti-anginosos. A pouca evidência disponível mostra que nenhum medicamento antianginoso é superior a outro e a equivalência foi demonstrada apenas para três classes de medicamentos (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da angina (de maneira semelhante a alternativas disponíveis no SUS), sem impacto em desfechos maiores (mortalidade ou eventos cardiovasculares).

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE IVABRADINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Revisões sistemáticas recentes demonstram que o uso da ivabradina em pacientes com DAC não leva a benefícios em desfechos clínicos (morte, eventos cardiovasculares) e tem pouco impacto sobre os sintomas de angina. Além disso, apesar de limitada, a literatura científica aponta para equivalência deste medicamento com outros fármacos anti-anginosos (diversos deles disponíveis no SUS).

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart. 2018 Feb;104\(4\):284–92.](#)
 2. [Nicolau JC, Feitosa-Filho G, Petriz JL, Furtado RHM, Prêcoma DB, Lemke W, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021 \[Internet\]. Arq Bras Cardiol. 2021; \[online\].ahead print, PP.0-0. \[citado em 17 de maio de 2021\]. Disponível em: <https://abccardiol.org/wp-content/uploads/2021/02/Diretrizes-da-SBC-Angina-Instavel-e-Infarto-Agudo-2021-portugues-3.x44344.pdf>](#)
 3. [Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41\(3\):407–77.](#)
 4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Ivabradina no tratamento da angina estável em pacientes com contraindicação ou intolerância a betabloqueadores. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Ivabradina-final.pdf>
 5. Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ, Ning L, Yang SH, Gluud C, Jakobsen JC. Effects of adding ivabradine to usual care in patients with angina pectoris: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. Open Heart. 2020 Oct;7(2):e001288.
 6. Kalvelage C, Stoppe C, Marx N, Marx G, Benstoem C. Ivabradine for the Therapy of Chronic Stable Angina Pectoris: a Systematic Review and Meta-Analysis. Korean Circ J. 2020 Sep;50(9):773-786.
 7. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J, Fox K. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):190-194.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de cardiopatia isquêmica, com angina refratária e frequência cardíaca elevada. Além disso, no laudo é descrita intolerância ao uso de medicamentos betabloqueadores por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Neste contexto é pleiteado o tratamento com ivabradina.

A doença arterial coronariana (DAC), ou cardiopatia isquêmica, se caracteriza por obstrução nas artérias coronárias por placas de aterosclerose (1). Atualmente, é a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo (2). Suas principais manifestações clínicas são a angina (que tipicamente se manifesta com dor no peito aos esforços físicos) e o infarto agudo do miocárdio (IAM) (1,2).

O tratamento da cardiopatia isquêmica envolve manter hábitos de vida saudáveis, o uso de medicamentos antiplaquetários, medicamentos destinados ao controle do colesterol, hipertensão, diabetes e outros fatores de risco e, em alguns casos, especialmente quando há IAM, procedimentos de revascularização miocárdica através de angioplastia de artérias coronárias com implante de stent ou cirurgia de revascularização miocárdica com pontes de mamária e safena (2,3). Além disso, a angina pode ser tratada com os medicamentos antianginosos como betabloqueadores, nitratos e inibidores dos canais de cálcio (4).