

Nota Técnica 90339

Data de conclusão: 16/08/2022 16:38:56

Paciente

Idade: 33 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passo Fundo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Passo Fundo

Tecnologia 90339-A

CID: N80 - Endometriose

Diagnóstico: Endometriose

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo e prontuários médicos

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIENOGESTE

Via de administração: VO

Posologia: dienogeste 2mg ao dia, uso contínuo

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: DIENOGESTE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos hormonais que provocam estado de pseudogravidez (etinilestradiol + levonorgestrel e acetato de medroxiprogesterona) ou pseudomenopausa (danazol, goserrelina, leuprorrelina e triptorrelina), além de tratamento cirúrgico e sintomático (anti-inflamatórios e analgésicos para o controle da dor).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIENOGESTE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 39,29

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIENOGESTE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIENOGESTE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O dienogeste é um progestágeno, um hormônio sexual derivado da nortestosterona que atua sob os receptores de progesterona, mimetizando o efeito da progesterona. A progesterona é um hormônio endógeno produzido pelo corpo lúteo ovariano após a ovulação e pela placenta durante a gestação, regulando a produção endógena de estradiol e, portanto, o estado ovulatório. Desta forma, quando utilizada de maneira contínua, promove um estado anovulatório, uma pseudogravidez. Desta forma, o dienogeste leva a um ambiente endócrino hipoestrogênico (baixo estradiol), hipergestagênico (alta progesterona), causando a decidualização do tecido endometrial, tornando o endométrio mais fino e, conseqüentemente, levando à atrofia das lesões endometrióticas (10,11).

Apesar do dienogeste não ser indicado enquanto estratégia contraceptiva (10), seu mecanismo de ação justifica que seja considerado uma estratégia contraceptiva off-label, equivalendo-se, portanto, às alternativas contraceptivas disponíveis como primeira linha de tratamento da endometriose no sistema público de saúde (1).

Um ensaio clínico randomizado (ECR) teve como objetivo comparar os efeitos do uso de um contraceptivo oral combinado (estradiol + progestágeno) versus o uso do dienogeste (progestágeno isolado), no controle do sintoma dor pélvica de pacientes diagnosticadas com endometriose. Os níveis de dor foram medidos pela escala analógica visual, que varia entre 0 e 10, sendo 10 o mais alto nível de dor. Foram randomizadas 197 mulheres entre 18 e 39 anos, na proporção de 1:1. O tempo de acompanhamento foi de 12 meses, e os desfechos coletados aos 3, 6 e 12 meses. Quando avaliada a diferença entre o escore de dor apresentado pelas pacientes antes do início do tratamento, em relação àquele apresentado ao final do seguimento, ambos os grupos mostraram redução significativa do escore, que reduziu de 8 para 2,4 no grupo que recebeu contraceptivo combinado, e de 7,5 para 2 naquele que recebeu a tecnologia pleiteada, sem diferença entre eles ($P=0,08$). Comparando as diferenças de escore apresentadas aos 3, 6 e 12 meses, em relação ao escore do tempo 0, entre os grupos, não foi identificada diferença significativa aos 3 ($P=0,06$) ou aos 12 meses ($P=0,06$). Contudo, observou-se diferença aos 6 meses ($P=0,01$), favorecendo o grupo que recebeu dienogeste (escore de dor aferido em 3,3 no grupo que recebeu o tratamento combinado vs. 2,6 naquele que recebeu dienogeste) (12). De todo modo, apesar desta diferença aos seis meses, o fato de não ter sido identificada a mesma diferença aos 12 meses demonstra que, em havendo uma diferença entre os grupos, esta não foi sustentável ao longo do tempo.

Outros dois ECR, com o mesmo objetivo, foram conduzidos em diferentes países e alcançaram os mesmos resultados, uma vez que também não identificaram diferença no alívio do sintoma dor pélvica quando compararam o uso de contraceptivos combinados ao uso do dienogeste em mulheres com diagnóstico de endometriose (13,14).

Por fim, citamos estudo de coorte prospectiva, que analisou pacientes com diagnóstico de endometriose e que foram tratadas com dienogeste. O objetivo foi avaliar a segurança e eficácia do tratamento em uma grande coorte coreana. Este estudo incluiu 3.356 pacientes de

73 centros na Coréia. Todas as pacientes foram tratadas com dienogeste e acompanhadas por, pelo menos, 6 meses após a visita inicial. A eficácia do tratamento foi medida por alterações na VAS considerando dor pélvica como desfecho. A idade média das participantes foi de 34,96 anos e a duração média do tratamento foi de 285,44 dias. A incidência de reação adversa relacionada ao medicamento (RAM) foi de 13,27% (413/3113). As RAMs notificadas com maior frequência foram sangramento uterino anormal, 4,14% (129/3113), peso aumentado, 2,57% (80/3113), e dor de cabeça, 1,22% (38/3113). Observou-se que o número de pacientes com padrões de sangramento favoráveis aumentou à medida em que a duração do tratamento progrediu. Amenorreia foi observada em 29,63%, 41,25%, 46,26% e 53,20% das pacientes aos 3 meses, 6 meses, 12 meses e mais de 12 meses de seguimento, respectivamente. A alteração média da VAS, desde a linha de base até a última visita de acompanhamento foi de ± 3 pontos, avaliado como melhora nos sintomas com o uso do tratamento pelos autores do estudo (15).

Em consulta à tabela CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para tratamento de um ano.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico. Foi encontrada análise de custo-minimização do dienogeste que considerou, como comparador, outros tratamentos farmacológicos para a endometriose, em especial os análogos da GnRH, cujo uso promove estado de pseudomenopausa. Nestas análises o dienogeste demonstrou ser menos custoso do que a leuprorrelina, por exemplo, à qual apresenta eficácia clínica comparável (16). Cabe mencionar que os análogos da GnRH apresentam custo superior àquele dos contraceptivos orais, e estes não foram considerados como comparadores para fins desta nota técnica, uma vez que consta, em laudo de médica ginecologista que assiste a parte autora (Evento 28, OUT3, Página 1), que a mesma tem intenção de gravidez a curto prazo. Neste sentido, o uso de tratamentos que simulam o estado de menopausa não é recomendado, sendo indicado o uso de contraceptivos orais, ou injetáveis sem depósito, a exemplo dos contraceptivos orais combinados (etinilestradiol + levonorgestrel em comprimidos) ou de progestágenos isolados (medroxiprogesterona na forma farmacêutica comprimidos), cujo uso pode ser facilmente interrompido, caso exista intenção de gestar.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do sintoma dor pélvica sem apresentar diferença quando comparado às alternativas contraceptivas disponíveis na rede pública de saúde.

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

Conclusão

Tecnologia: DIENOGESTE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas disponíveis são consistentes em demonstrar que tecnologia pleiteada, apesar de demonstrar melhora do controle da dor pélvica associada à endometriose, apresenta eficácia comparável àquela das alternativas disponíveis na rede pública (contraceptivos orais). Ademais, apesar de o dienogeste não ser indicado enquanto método contraceptivo, é reconhecido que, pela sua estrutura e mecanismo de ação, apresenta importante potencial para contracepção, não apresentando qualquer vantagem sobre o uso das tecnologias disponíveis, mesmo quando considerada a intenção de gestar.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_endometriose_2016.pdf
2. European Society for Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [Internet]. Disponível em: <http://guidelines.endometriosis.org/>.
3. Schenken RS, Barbieri RL, Eckler KE. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. UpToDate; Maio de 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=endometriose&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
4. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004 Apr;18(2):177-200.
5. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril. 2008;89(3):538. Epub 2007 May 11.
6. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. Hum Reprod Update. 2014 Sep-Oct;20(5):737-47. Epub 2014 Jun 11.
7. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Aug;179:198-203. Epub 2014 Jun 2.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):927-35. Epub 2014 Mar 13.
9. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. N Engl J Med. 2001;345(4):266-75
10. Allure. Dienogeste 2mg. Fabricado por Bayer Weimar GmbH und Co. KG e importado por Bayer S.A. Bula aprovada pela ANVISA em 02/08/2021. Acessada através de consulta ao Bulário Eletrônico da ANVISA em 31 de maio de 2022.
11. Vigo F, Lubianca JN, Coroleta HE. Progestagens: pharmacology and clinical use. FEMINA. Março 2011. Volume 39, nº 3. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n3/a2498.pdf>

12. Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17 β -estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Womens Health*. 2022 May 10;22(1):146. doi: 10.1186/s12905-022-01737-7. PMID: 35538479; PMCID: PMC9092804.
13. Niakan G, Rokhgireh S, Ebrahimpour M, Mehdizadeh Kashi A. Comparing the Effect of Dienogest and OCPS on Pain and Quality of Life in Women with Endometriosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *ABSTRACT. Arch Iran Med*. 2021 Sep 1;24(9):670-677. doi: 10.34172/aim.2021.96. PMID: 34816682.
14. El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Dec;267:205-212. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.10.029. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34826668.
15. Cho, B., Roh, JW., Park, J. et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod. Sci.* 27, 905–915 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00094-5>
16. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Dienogest \[Internet\]. 2011. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Visanne_April-20-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Visanne_April-20-12.pdf)

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 atestando diagnóstico de endometriose, em 2015 (Evento 1, ATESTMED7), quando foi submetida à tratamento cirúrgico (Evento 28, OUT3, Página 1). Atualmente, de acordo com laudo da médica ginecológica que a assiste (Evento 28, OUT3, Página 1), os exames de imagem já não apresentam alterações significativas, sugestivas de endometriose, sugerindo condição controlada, a despeito dos sintomas apresentados. Contudo, por tratar-se de condição crônica, a parte mantém tratamento medicamentoso de manutenção com dienogeste, tecnologia pleiteada em processo, sendo a justificativa para a escolha deste medicamento o fato de a parte autora planeja gestar (Evento 28, OUT3, Página 1).

Também encontra-se juntado aos autos laudo de médica gastroenterologista, onde é atestado diagnóstico de dor pélvica crônica, caracterizada por dor abdominal em hemiabdomine direito associada à diarreia sem produtos patológicos; e laudo de médico psiquiatra (ATESTMED10, Página 1), que atesta diagnóstico de transtorno misto ansioso e depressivo. Frente ao quadro, foi prescrito tratamento com duloxetina, tecnologia também pleiteada em processo, associada à pregabalina. Ainda, há relato de uso prévio de amitriptilina e de “anticoncepcionais da rede pública”, sem apresentar melhora do quadro clínico. Não são oferecidos maiores detalhes

sobre o uso destes tratamentos, como quais fármacos, em quais doses, quando ou por quanto tempo foram utilizados. Esta nota técnica versará sobre o pleito por dienogeste.

A endometriose é uma doença ginecológica definida pelo desenvolvimento e crescimento de implantes, identificados como estroma e glândulas endometriais fora da cavidade uterina, o que resulta numa reação inflamatória crônica (1,2). As localizações mais comumente envolvidas são os ovários, fundo de saco posterior e anterior, folheto posterior do ligamento largo, ligamentos uterossacros, útero, tubas uterinas, cólon sigmóide, apêndice e ligamentos redondos (3).

O diagnóstico envolve história clínica e exame laparoscópico para inspeção de implantes uterinos (1,2). Embora existam relatos de endometriose em meninas pré-menarca e em mulheres na pós-menopausa, a prevalência da endometriose é maior nas mulheres entre 25 e 35 anos de idade (4).

A endometriose se apresenta clinicamente pelos seus sintomas. Os sintomas comuns da endometriose incluem dor e/ou pressão abdominal/pélvica crônica, dispareunia (dor genital durante a relação sexual), sangramento menstrual intenso e contínuo, e infertilidade (5,6). A dor pélvica é tipicamente crônica e descrita como maçante, latejante, aguda e/ou em queimação, e podem ocorrer sozinhos ou em combinação (6,7). Sintomas adicionais incluem disfunção intestinal e da bexiga (por exemplo, dor, urgência, frequência), sangramento uterino anormal, dor lombar e fadiga crônica (2).

O tratamento da endometriose pode ser cirúrgico ou medicamentoso, sendo frequentemente uma associação entre estas duas alternativas. Sua escolha depende da apresentação clínica (sintomas) e sua gravidade, além da extensão e localização da doença. Também devem ser levados em conta os desejos reprodutivos e idade da paciente (8). Conforme disposto no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Endometriose (1), o foco principal do tratamento medicamentoso é a manipulação hormonal com intenção de produzir uma pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica (cessação da ovulação), criando um ambiente inadequado para o crescimento e manutenção dos implantes de endometriose (9). A primeira linha de tratamento inclui o uso de contraceptivos orais e injetáveis, enquanto a segunda linha envolve o uso de alternativas farmacológicas que simulam o estado de menopausa (1). Ademais, faz-se uso de tratamento sintomático adjuvante nas situações em que não é possível contornar todos os sintomas com os tratamentos de primeira e segunda linha, ou por períodos determinados de tempo quando a paciente opta pela interrupção do tratamento para gestar, por exemplo (2).

Tecnologia 90339-B

CID: R10.2 - Dor pélvica e perineal

Diagnóstico: Dor pélvica perianal e Transtorno misto ansioso e depressivo

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo e prontuários médicos.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: duloxetina 60mg ao dia, uso contínuo

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 DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: diversos agentes antidepressivos e fármacos para o tratamento da dor fornecidos pelo SUS

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 81,84

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980. Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 [\(21\)](#). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada. Comumente utilizada nas doses de 40 a 60 mg ao dia [\(22\)](#).

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 [\(21\)](#), em 2012, identificou 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 5.735 participantes. Dentre eles, 11 estudos (n=3.304) comparam a duloxetina com inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros IRSN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo, quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio de 1,62 com intervalo de confiança de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos [\(23\)](#).

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.

Com relação ao uso da duloxetina no tratamento da dor crônica, em revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010 e revisada em 2014, foram analisados 18 ensaios clínicos que avaliaram o uso da duloxetina na dor crônica ou dor neuropática periférica em adultos [\(24\)](#). Destes, 8 estudos incluíram um total de 2.728 participantes com neuropatia diabética dolorosa e seis estudos envolveram 2.249 participantes com fibromialgia. Três estudos incluíram

participantes com depressão e sintomas físicos dolorosos e um incluiu participantes com dor neuropática central. A maioria dos estudos apresentou baixo a moderado risco de viés, embora quase todos tenham sido patrocinados pelo fabricante do medicamento. A duloxetina, na dose de 60 mg/dia, mostrou-se mais eficaz do que placebo na redução de, pelo menos, 50% da dor na fibromialgia em curto (12 semanas) (RR=1,57, IC95% 1,20-2,06; NNT 8, IC95% 4-21) e em médio prazo (mais de 28 semanas) (RR=1,58, IC95% 1,10-2,27). Também mostrou-se mais eficaz do que placebo na redução da dor decorrente de transtorno depressivo maior (RR=1,37, IC95% 1,19-1,59; NNT 8, IC95% 5-14). Eventos adversos foram muito comuns mas, em geral, leves: ocorreram 12,6% desistências do tratamento em função de eventos adversos no grupo manejado com duloxetina em comparação com 5,8% no grupo em uso de placebo (RR=1,99, IC95% 1,67-2,37). Dentre eles, destacam-se náusea, boca seca, tontura, sonolência, insônia e diarreia.

Não foram encontrados ensaios clínicos de boa qualidade metodológica que tenham comparado duloxetina à amitriptilina ou fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde. Entretanto, um conjunto de revisões sistemáticas de qualidade inferior compararam estes indiretamente, por metanálise. Uma recente revisão narrativa que avaliou 8 destas revisões destaca que 4 delas não encontraram diferença no uso dos referidos fármacos para o desfecho 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 (8).

Por fim, em metanálise realizada 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) (25). 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%).

Em consulta à tabela CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para tratamento de um ano.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico, comparando a duloxetina às alternativas disponíveis no SUS no tratamento de TDM. Cabe comentar que, uma vez que não há clara superioridade do fármaco em relação a outras alternativas disponíveis, não se aplicam análises de custo-efetividade em comparação com alternativas de mesma classe farmacológica.

Estudo europeu de Ramsberg e colaboradores buscou avaliar a custo-efetividade de diversos fármacos como primeira linha de tratamento farmacológico de TDM no contexto da atenção primária (26). O estudo incorpora os resultados de uma das metanálises previamente citadas, e também estimativas de taxa de resposta construídas através de metanálise em rede. Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade, e os demais fármacos exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico. Contudo, uma análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela

resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US\$ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para \$ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US \$ 239 milhões (25). Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (27,28).

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 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: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo do TDM e da dor crônica, a evidência científica disponível aponta seu benefício apenas quando esta é comparada ao placebo. Não foi observada superioridade nos estudos que a compararam com tratamento ativo, como à amitriptilina, fluoxetina ou gabapentina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde.

Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da duloxetina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado, o que vai provocar importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. 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. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US](#)

- health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *Jama*. 2013;310(6):591–606.
4. 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.
 5. American Psychiatric Association. *DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. Artmed Editora; 2014.
 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. 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).
 13. 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.
 14. 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).
 15. 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.
 16. 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
 17. 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
 18. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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).
 22. Stahl SM. *Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. Cambridge University

[Press; 2020.](#)

23. 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.

24. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1).

25. 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>

26. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0042003. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22876296; PMCID: PMC3410906.

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

28. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/kt21/resources/medicines-optimisation-in-chronic-pain-pdf-58758008162245>

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 atestando diagnóstico de endometriose, em 2015 (Evento 1, ATESTMED7), quando foi submetida à tratamento cirúrgico (Evento 28, OUT3, Página 1). Atualmente, de acordo com laudo da médica ginecológica que a assiste (Evento 28, OUT3, Página 1), os exames de imagem já não apresentam alterações significativas, sugestivas de endometriose, sugerindo condição controlada, a despeito dos sintomas apresentados. Contudo, por tratar-se de condição crônica, a parte mantém tratamento medicamentoso de manutenção com dienogeste, tecnologia pleiteada em processo, sendo a justificativa para a escolha deste medicamento o fato de a parte autora planejar gestar (Evento 28, OUT3, Página 1).

Também encontra-se juntado aos autos laudo de médica gastroenterologista, onde é atestado diagnóstico de dor pélvica crônica, caracterizada por dor abdominal em hemiabdomine direito (Evento 1, ATESTMED9, Página 1); e laudo de médico psiquiatra (ATESTMED10, Página 1), que atesta diagnóstico de transtorno depressivo ansioso. Frente ao quadro, foi prescrito tratamento com duloxetina, tecnologia também pleiteada em processo, associada à pregabalina. Ainda, há relato de uso prévio de amitriptilina e de “anticoncepcionais da rede pública”, sem apresentar melhora do quadro clínico. Não são oferecidos maiores detalhes sobre o uso destes tratamentos, como quais fármacos, em quais doses, quando ou por quanto tempo foram utilizados. Esta nota técnica versará sobre o pleito por duloxetina.

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% (4). 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 (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). 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 (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13), mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 (17). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17). 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 (8,17). 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 monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia (17).

A Associação Internacional de Estudos de Dor (do inglês, International Association for the Study of Pain ou IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a dano real ou potencial (18). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (19). Ademais, subclassifica-se conforme sua etiologia em nociceptiva (decorrente de lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares), neuropática (causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso) ou mista (20). Dores miofascial e fibromiálgica também são classificações da dor. Na síndrome da dor miofascial existe necessariamente um ponto de gatilho em músculo, enquanto que na fibromialgia tem-se concomitantemente dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos. Não foi esclarecido em laudos, mesmo após manifestação, o mecanismo etiológico que norteia a dor crônica sofrida pelo caso em tela.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (21), resultando em significativo impacto econômico (22,23). As opções terapêuticas para manejo de dor crônica se enquadram em seis categorias principais: abordagens farmacológicas, medicina física e reabilitação ou fisioterapia, medicina comportamental, neuromodulação, intervenção de cunho psicológico e tratamentos cirúrgicos (24). Dessa forma, deve-se priorizar abordagens conjuntas e coordenadas por uma equipe multidisciplinar, em que a medicação não é foco único do tratamento.

Apesar dos avanços no campo, o tratamento farmacológico raramente resulta no alívio completo da dor (23): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (25). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina,

amplamente estudada e disponível pelo SUS (19,23,24). Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Dentre eles, três fármacos apresentam evidências de melhor qualidade para tratamento de dor crônica: gabapentina, pregabalina e carbamazepina ou oxcarbazepina (23). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (9).