

Nota Técnica 93195

Data de conclusão: 31/08/2022 19:25:54

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Rosa/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 Santa Rosa

Tecnologia 93195

CID: G62.8 - Outras polineuropatias especificadas

Diagnóstico: Outras polineuropatias especificadas

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: Duloxetina 60mg, via oral, 1 comprimido ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: no PCDT de Dor Crônica, a base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos. Recomenda-se, como primeira escolha, os antidepressivos tricíclicos. Caso não haja resposta, sugere-se associação de antiepilépticos tradicionais e, posteriormente, a gabapentina e morfina ([7](#)).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um fármaco inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRN), com efeito cinco vezes mais pronunciado na inibição da recaptação da serotonina, comumente utilizado como antidepressivo (8).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2015, avaliou ensaios clínicos de duloxetina no tratamento de dor crônica (9). Foram identificados 18 estudos, somando 6.407 participantes. 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, fluoxetina ou gabapentina, 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 (10).

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). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%) (11).

Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em agosto de 2022, selecionou-se a alternativa de menor custo para a apresentação e posologia prescrita, assim foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do 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 recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação 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 recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para \$ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US \$ 239 milhões (11).

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 (12,13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio dos sintomas de dor, superior ao placebo; contudo, com eficácia e segurança comparáveis aos medicamentos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo 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. O SUS dispõe de diversas opções para tratamento da dor crônica, incluindo gabapentina e carbamazepina. 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. Seward B Rutkove, Jeremy M Shefner, Richard P Goddeau. [Overview of polyneuropathy \[Internet\]. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy)
2. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. :7.

3. [Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients*: Crit Care Med. fevereiro de 2005;33\(2\):349–54.](#)
4. [Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral Nerve Function in Sepsis and Multiple Organ Failure. Chest. janeiro de 1991;99\(1\):176–84.](#)
5. [David Lacomis, Jeremy M Shefner, John F Dashe. Neuromuscular weakness related to critical illness \[Internet\]. 2022. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-weakness-related-to-critical-illness?search=Critical%20Illness%20Polyneuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-weakness-related-to-critical-illness?search=Critical%20Illness%20Polyneuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
6. [Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e da fibromialgia - Relatório no 647 \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210804_relatorio_647_duloxetina_dor_cronica_p52_compressed.pdf\]\(https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210804_relatorio_647_duloxetina_dor_cronica_p52_compressed.pdf\)](#)
7. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica \[Internet\]. 2012. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>](#)
8. [Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative Efficacy and Harms of Duloxetine, Milnacipran, and Pregabalin in Fibromyalgia Syndrome. J Pain. junho de 2010;11\(6\):505–21.](#)
9. [Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;\(1\).](#)
10. [de Farias AD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol. dezembro de 2020;60\(1\):35.](#)
11. [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>](#)
12. [National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.](#)
13. [National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation in chronic pain \[Internet\]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt21/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: Segundo laudo médico anexo ao processo, trata-se de paciente de 69 anos com diagnóstico de polineuropatia axonal difusa. Laudo afirma boa resposta com o uso de pregabalina, duloxetina e amitriptilina, em uso contínuo, e que sem o uso desses medicamentos a paciente apresenta dor incapacitante. Não há relato sobre tratamento prévio. Pleiteia recebimento de pregabalina e duloxetina. A presente avaliação técnica versa a respeito da duloxetina.

As polineuropatias, processos inflamatórios que envolvem os nervos periféricos, são classificadas como desmielinizantes ou axonais. Há diversas causas de polineuropatia, entre elas diabetes, doença renal crônica, infecção pelo vírus HIV e outras infecções (1).

A polineuropatia axonal difusa, hoje mais conhecida como polineuropatia do paciente crítico (PPC), caracteriza-se por lesão axonal. No entanto, o mecanismo no qual essa lesão ocorre é desconhecido, podendo ser devido a lesão da microcirculação dos nervos distais, causando

isquemia e a degeneração axonal [\(2\)](#).

A PPC usualmente ocorre com pacientes que estão em unidades de terapia intensiva por uma ou especialmente duas semanas ou mais. É comumente associada a complicações de sepse, falência múltipla de órgãos e síndrome da resposta inflamatória sistêmica [\(3\)](#). Existem algumas correlações da PPC com elevações na glicemia e reduções nos níveis de albumina [\(4\)](#).

Os pacientes acometidos por PPC clinicamente manifestam fraqueza e atrofia muscular dos membros, redução ou ausência de reflexos tendinosos profundos, perda de sensação periférica, preservação relativa da função do nervo craniano e dificuldade de desmame do ventilador. O tratamento para PPC é realizado pelo manejo das outras condições médicas, na prevenção de complicações adicionais, como trombose venosa, fisioterapia e conforme sintomas, como dor [\(2,3,5\)](#).