

Nota Técnica 93500

Data de conclusão: 02/09/2022 13:31:39

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Passo do Sobrado/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 Cruz do Sul

Tecnologia 93500-A

CID: F32 - Episódios depressivos

Diagnóstico: Episódios depressivos

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: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Via de administração: VO

Posologia: escitalopram 20mg 1 comprimido por 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: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estão disponíveis clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, sertralina e fluoxetina [\(38\)](#). A sertralina é um medicamento incluído no Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, cuja obtenção dá-se via processo administrativo.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O escitalopram é um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) [\(29\)](#). Atualmente, é indicado no tratamento de TDM, de transtorno de pânico, de transtorno de ansiedade generalizada e de transtorno obsessivo-compulsivo.

Uma meta-análise, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia e tolerabilidade do escitalopram em comparação a outros antidepressivos no tratamento de TDM moderado à grave [\(31\)](#). Quatorze estudos compararam o escitalopram com outro ISRS e oito compararam o escitalopram com um agente antidepressivo mais recente (venlafaxina, bupropiona e duloxetina). O desempenho do escitalopram não diferiu das alternativas disponíveis no SUS (fluoxetina e sertralina) nos principais desfechos avaliados: número de pacientes que responde ao tratamento (OR 0,81, IC95% 0,60 a 1,10, P=0,17, três estudos com o total de 783 participantes para fluoxetina; e OR 1,06, IC95% 0,73 a 1,53, P=0,76, dois estudos somando 489 participantes para sertralina); número de interrupções por ineficácia (OR 0,57, IC95% 0,15 a 2,15, P=0,41, quatro estudos somando 813 participantes para fluoxetina e OR 3,09, IC95% 0,32 a 30,08, P=0,33, um estudo com 274 participantes para sertralina); número de interrupções por efeitos adversos (OR 0,75, IC95% 0,44 a 1,28, P=0,29, quatro estudos no total de 813 participantes para fluoxetina e OR 1,08, IC95% 0,35 a 3,37, P=0,89, dois estudos com 489 participantes para sertralina) e número de eventos adversos (OR 0,80, IC95% 0,59 a 1,07, P=0,13, quatro estudos com 804 participantes para fluoxetina e OR 0,62, IC95% 0,33 a 1,19, P=0,15, dois estudos totalizando 483 participantes para sertralina).

Nessa linha, uma metanálise comparou eficácia de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM [\(39\)](#). Para isso, foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de 12 antidepressivos (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). Escitalopram mostrou-se mais eficaz que a fluoxetina (OR 1,32, IC95% 1,12 a 1,55) e igualmente eficaz a sertralina (OR 1,06, IC95% 0,88 a 1,27). Novamente, escitalopram, sertralina e fluoxetina foram igualmente tolerados.

Por fim, mais recentemente, uma metanálise comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no manejo de TDM [\(30\)](#). Foram identificados 522 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 116.477 participantes. Em termos de eficácia, todos os antidepressivos foram mais eficazes do que o placebo. A amitriptilina, antidepressivo da classe dos tricíclicos disponibilizado pelo SUS, mostrou-se mais eficaz do que os demais fármacos (OR 2,13, IC95% 1,89 a 2,41). Novamente, o escitalopram foi considerado superior à fluoxetina (OR 1,34, IC95% 1,11 a 1,61) e tão eficaz quanto a sertralina (OR 1,20, IC95% 0,97 a 1,48). Em contrapartida, não houve diferenças em tolerabilidade entre escitalopram, fluoxetina e sertralina.

O escitalopram é comercializado no Brasil por inúmeras empresas. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando escitalopram com

alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Contudo, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda que se prescreva sertralina como primeira linha por ser a opção com melhor custo-efetividade (40). De fato, em análise crítica das metanálises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canadense de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" (41).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: resposta ou remissão do TDM com eficácia equiparável às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O escitalopram é um fármaco eficaz e seguro no tratamento de TDM. Contudo, o tratamento de TDM no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (em até 12 semanas), sugere-se aumento da dose (29). Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Ainda que comprovada a refratariedade, restam antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina ou a nortriptilina), bem como o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo SUS. Caso se mantenha a ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio. No caso em tela, portanto, apesar do uso concomitante de amitriptilina, não há elementos que indiquem que foram esgotadas as opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações constantes nos documentos médicos disponíveis.

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. Archives of general 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. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Archives of general psychiatry. 1990;47(6):511–8.
5. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of

[Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Archives of general psychiatry. 1997;54\(11\):993–9.](#)

6. [Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication \(NCS-R\). Jama. 2003;289\(23\):3095–105.](#)

7. [Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276\(4\):293–9.](#)

8. [Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. American Journal of Psychiatry. 2008;165\(3\):342–51.](#)

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

10. [Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. \[Internet\]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)

11. [Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. New England Journal of Medicine. 2019;380\(6\):559–68.](#)

12. [Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. Journal of general internal medicine. 2006;21\(9\):926–30.](#)

13. [Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Archives of general psychiatry. 2010;67\(12\):1265–73.](#)

14. [Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69\(7\):12444.](#)

15. [Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, Zarate CA. Defining anxious depression: a review of the literature. CNS spectrums. 2013;18\(5\):252–60.](#)

16. [Barkow K, Heun R, Wittchen HU, Üstün TB, Gänssicke M, Maier W. Mixed anxiety–depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? Journal of Affective Disorders. 2004;79\(1–3\):235–9.](#)

17. [Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Möller HJ, Fisher R, Hollinde D, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71\(8\):15505.](#)

18. [Farabaugh A, Alpert J, Wisniewski SR, Otto MW, Fava M, Baer L, et al. Cognitive therapy for anxious depression in STAR* D: What have we learned? Journal of affective disorders. 2012;142\(1–3\):213–8.](#)

19. [Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, Gaynes BN, Hansen RA, Lux LJ, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: A systematic review. Depression and anxiety. 2012;29\(6\):495–505.](#)

20. [Bobo WV, Chen H, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, et al. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor \(escitalopram\) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: a CO-MED report. Journal of affective disorders. 2011;133\(3\):467–76.](#)

21. [McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, Stewart JW, Morris DW, Wisniewski SR, et al. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor \(citalopram\) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR* D report. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69\(12\):18202.](#)

22. [Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial. American Journal of Psychiatry. 2015;172\(8\):743–50.](#)

23. Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *Journal of affective disorders*. 2011;132(1–2):112–20.
24. Yang SJ, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Bae KY, Kim JM, et al. Response to antidepressants in major depressive disorder with melancholic features: the CRESCEND study. *Journal of affective disorders*. 2013;144(1–2):42–50.
25. 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. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2014;63(4):281–9.
26. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring psychotic depression. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2014;129(3):211–20.
27. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *British journal of social and clinical psychology*. 1967;6(4):278–96.
28. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(10):1439–46.
29. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida*. Artmed Editora; 2015.
30. 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.
31. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(2).
32. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(7).
33. 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. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(3):177–90.
34. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(12).
35. 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.
36. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(1).
37. 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. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2016;61(9):540–60.
38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). *Ficha Técnica de Medicação: Escitalopram para Tratamento de Depressão*. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Escitalopran_Depressao_29set2016.pdf
39. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The lancet*. 2009;373(9665):746–58.
40. National Institute for Health and Care Excellence. First-choice antidepressant use in adults

[with depression or generalised anxiety disorder \[Internet\]. 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt8](https://www.nice.org.uk/advice/ktt8)

41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Major Depression Disorder [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora, com 71 anos de idade, possui diversas comorbidades: hipertensão essencial, em uso de enalapril e hidroclorotiazida; depressão, em uso de escitalopram e amitriptilina; hiperplasia prostática benigna, em uso de doxazosina associada à finasterida e tansulosina associada à dutasterida; vasculopatia, em uso de cilostazol e distúrbios do sono, em uso de zolpidem. Esta nota técnica versará sobre o pleito de escitalopram.

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). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade (4,5). O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens (6). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios (7–10).

O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde (11–14). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (9).

Segundo o DSM-5, a caracterização do TDM dá-se por meio de especificadores, como sintomas ansiosos, características atípicas, catatonia, características melancólicas, características mistas, características psicóticas congruentes e incongruentes com o humor, início no periparto e padrão sazonal (9). No TDM com sintomas de ansiedade, o paciente apresenta medo, agitação, nervosismo, pensamentos ruminativos com conteúdo de catástrofes iminentes, dificuldade para relaxar, tensão muscular e sintomas autonômicos (palpitação, sudorese, entre outros) na maior parte do tempo durante o episódio depressivo (10,15). Trata-se de um diagnóstico controverso, com reduzida estabilidade: apenas 1,2% dos pacientes diagnosticados inicialmente com TDM com sintomas de ansiedade mantiveram o diagnóstico depois de um ano de seguimento (16). Ainda assim, estudos de seguimento evidenciaram que pacientes com diagnóstico de TDM com sintomas de ansiedade apresentam pior resposta ao tratamento farmacológico com maior frequência e intensidade de eventos adversos (8,17), culminando com menores taxas de remissão e maior tempo em tratamento (8,18). Também é

controversa a relevância clínica dos subtipos de TDM (19). Quando comparada a resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos em pacientes com diferentes subtipos de TDM (especificamente, com características ansiosas, melancólicas e atípicas), não se encontrou diferença estatisticamente significativa (20–24).

Para a avaliação diagnóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento recomenda-se uso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Trata-se de uma escala composta por 24, 21 ou 17 itens dependendo da versão utilizada (25). Nela, avalia-se a presença de seis dimensões do TDM: 1- humor (como tristeza, desânimo e sentimento de culpa), 2- somática (por exemplo, dores no corpo, cefaléia, sintomas gastrointestinais), 3- motora (agitação ou retardo psicomotor), 4- social, 5- cognitiva e 6- ansiedade. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, de pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre sete e 17 pontos, de pacientes com depressão leve. Ainda que sujeita a importantes críticas (26), a HAM-D-17 é uma escala padrão para avaliação de TDM: foi utilizada em 95% de todos os ensaios clínicos controlados para avaliação de eficácia de antidepressivos (26,27). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil (25).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (28). Mensurados por meio da 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. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (29). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (30). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (31), citalopram (32), duloxetine (33), escitalopram (31), imipramina (32), mirtazapina (34), paroxetina (35), sertralina (36), 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 (1,37).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (37). 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 (29,37). 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, resta a eletroconvulsoterapia.

Tecnologia 93500-B

CID: G47 - Distúrbios do sono

Diagnóstico: Distúrbios do sono

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: ZOLPIDEM

Via de administração: VO

Posologia: zolpidem 5mg 1 comprimido por dia

Uso contínuo? -

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: ZOLPIDEM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ZOLPIDEM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Tecnologia: ZOLPIDEM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ZOLPIDEM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Zolpidem é um medicamento hipnótico não-benzodiazepínico (droga Z), cujo mecanismo de ação depende da interação com receptores GABAérgicos - principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central [\(14\)](#). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, útil na indução do sono [\(15\)](#). Por esse motivo, é indicado no tratamento de curta duração (menos de 16 semanas) de insônia aguda e crônica. Foram encontradas múltiplas revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia do zolpidem com placebo em adultos com diagnóstico de insônia [\(16–20\)](#). Por exemplo, publicada em 2017, uma revisão sistemática de dados submetidos ao U.S. Food and Drug Administration avaliou a efetividade de hipnóticos não-benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon e zolpidem) [\(21\)](#). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e paralelos, controlados por placebo. Treze estudos, totalizando 4.378 participantes, foram incluídos. As drogas Z reduziram a latência de sono aferida tanto pelo exame polissonografia quanto pelos participantes de forma subjetiva (diferença de média ponderada padronizada de -0,36, intervalo de confiança de 95% de -0,57 a -0,16 e diferença de média ponderada padronizada de -0,33, intervalo de confiança de 95% de -0,62 a -0,04, respectivamente), o que representa uma redução da latência do sono de 22 minutos (-33 a -11 minutos). Concluiu-se que o tamanho de efeito é reduzido e que, provavelmente, não representaria ganho em desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida.

Para justificar o custo, o zolpidem deveria mostrar-se superior às alternativas disponíveis pelo SUS, como os benzodiazepínicos. Em estudo observacional alemão, questionou-se uma amostra aleatória de 1.350 médicos clínicos e 600 farmacêuticos clínicos acerca de diferenças de efetividade e tolerabilidade de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos [\(22\)](#). Conforme impressão dos clínicos, não há diferença de efetividade, mas os hipnóticos não-benzodiazepínicos foram mais comumente associados a sintomas de abstinência. Nessa linha, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparou hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos [\(23\)](#). Foram incluídos 24 estudos, somando 3.909 participantes. Após comparações diversas, não foram encontradas diferenças em latência do sono, duração total do sono, qualidade do sono e eventos adversos entre as classes de hipnóticos.

A eficácia comparativa e de longo prazo de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta [\(17\)](#). Há, contudo, certeza acerca de eventos adversos decorrentes do uso de hipnóticos por mais de seis meses. Por exemplo, revisão sistemática e metanálise investigou associação entre hipnóticos não-benzodiazepínicos e fraturas [\(24\)](#). Com base em 14 estudos, que somam 830.877 participantes, concluiu-se que

hipnóticos não-benzodiazepínicos associam-se a risco aumentado de fraturas (razão de chances 1,63; IC95% 1,42 a 1,87). Questiona-se, ainda, a possibilidade de dano cognitivo associado ao uso crônico de hipnóticos não-benzodiazepínicos (25,26).

Foi realizada consulta à tabela CMED em agosto de 2022 e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade avaliando o uso de zolpidem no tratamento de insônia no contexto brasileiro. O National Institute for Health and Care Excellence, do governo britânico, recomenda que, devido à falta de evidências convincentes indicando maior eficácia de zolpidem quando comparado aos hipnóticos benzodiazepínicos, o medicamento com o menor custo de compra (levando em consideração a dose diária necessária e o preço do produto por dose) seja prescrito (27).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da latência do sono em cerca de 20 minutos, com eficácia equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS e riscos importantes decorrentes do uso prolongado.

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

Conclusão

Tecnologia: ZOLPIDEM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Segundo as evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia. 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, somam-se incertezas quanto à segurança do tratamento prescrito a longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

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. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
4. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
5. 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. Archives of internal medicine.

[2009;169\(5\):447–53.](#)

6. 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.

7. 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

8. 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

9. 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. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(2):307–49.

10. 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. *Annals of internal medicine*. 2020;172(5):325–36.

11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*. 2017;26(6):675–700.

12. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, 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. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(8):923–47.

13. 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 medicine*. 2017;36:S43–7.

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

15. Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2011;17(5):387–97.

16. 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. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(2):307–49.

17. 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

18. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson C, Carlyle M, Diem S, et al. Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review no. 159.(Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under contract HHSA 290-2012-00016-I.) AHRQ Publication no. 15 (16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2015. AHRQ Publication. 2016;(15):16.

19. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults: Summary. *AHRQ Evidence Report Summaries*. 2005;

20. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 1999;

21. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Bmj*. 2012;345.
22. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *GMS German Medical Science*. 2013;11.
23. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004;8(24):iii–x.
24. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*. 2018;47(2):201–8.
25. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2014;36(7):691–700.
26. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;9(2):163–71.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. [Internet]. 2004. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora, com 71 anos de idade, possui diversas comorbidades: hipertensão essencial, em uso de enalapril e hidroclorotiazida; depressão, em uso de escitalopram e amitriptilina; hiperplasia prostática benigna, em uso de doxazosina associada à finasterida e tansulosina associada à dutasterida; vasculopatia, em uso de cilostazol e distúrbios do sono, em uso de zolpidem. Esta nota técnica versará sobre o pleito de zolpidem.

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 a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC).

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono. Em paralelo, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou

agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (4). A sobreposição de sintomas dificulta o diagnóstico de insônia na vigência de episódio depressivo.

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 (5). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (6).

O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (7). 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 (8). 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 (9–13).

Tecnologia 93500-C

CID: I87.2 - Insuficiência venosa (crônica) (periférica)

Diagnóstico: Insuficiência venosa (crônica) (periférica)

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: CILOSTAZOL

Via de administração: VO

Posologia: cilostazol 100mg 1 comprimido a cada 12 horas. 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: CILOSTAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: como alternativas o SUS disponibiliza tratamento das doenças de base e fatores de risco, além de fisioterapia e tratamento esclerosante.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CILOSTAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CILOSTAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CILOSTAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cilostazol é um inibidor da fosfodiesterase que suprime a agregação plaquetária. Trata-se de um vasodilatador arterial direto (3).

A eficácia do cilostazol em aumentar a distância caminhada sem dor foi demonstrada em várias revisões sistemáticas (4,5). Numa destas, 2.702 doentes com claudicação estável moderada a grave que receberam cilostazol (100 mg cilostazol duas vezes por dia durante 12 a 24 semanas) foram comparados com placebo (5). Foi observado que os pacientes que utilizaram cilostazol aumentaram a distância máxima de caminhada em relação ao início do estudo de maneira mais importante que os pacientes que utilizaram placebo: 67 vs. 50%. Além disso, o grupo que usou cilostazol aumentou também a distância caminhada sem dor: 40 vs. 22%.

Uma segunda revisão sistemática, do grupo Cochrane, teve como objetivo determinar o efeito do cilostazol na melhora das distâncias de claudicação inicial e absoluta, além da redução da mortalidade e eventos vasculares em pacientes com claudicação intermitente estável (4). Neste estudo, foram incluídos quinze ensaios clínicos randomizados (3.718 participantes), duplo-cegos, comparando cilostazol com placebo, ou medicamentos atualmente conhecidos por aumentarem a distância a pé, por exemplo, pentoxifilina. O tratamento teve duração variando de seis a 26 semanas. As comparações incluíram cilostazol duas vezes ao dia, com doses de 50 mg, 100 mg e 150 mg em comparação com placebo, e cilostazol 100 mg, duas vezes ao dia, em comparação com pentoxifilina 400 mg, três vezes ao dia. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi geralmente baixa.

Para os estudos incluídos na metanálise, a distância caminhada sem dor foi maior no grupo do cilostazol 100 mg em comparação com placebo: 31,4 metros vs. 40,4 metros ($P<0,00001$). Este mesmo desfecho foi melhorado no grupo de cilostazol para a comparação de cilostazol 150 mg versus placebo e cilostazol 100 mg versus pentoxifilina, mas apenas estudos únicos foram usados para essas análises. Além disso, a distância máxima de caminhada foi significativamente aumentada em participantes que tomaram cilostazol 100 mg em comparação com o placebo: 43,1 metros vs. 67,9 metros ($P=0,0007$). Dois estudos que compararam o cilostazol à pentoxifilina tiveram resultados opostos, resultando em incerteza de benefício entre os dois fármacos.

Apenas um estudo avaliou eventos cardiovasculares individuais e, a partir deste estudo, não há evidência clara de uma diferença entre qualquer um dos grupos de tratamento e risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Não foi possível realizar metanálise dos dados sobre qualidade de vida, pois não havia detalhes estatísticos suficientes nos estudos para combinar os resultados, embora houvesse uma possível indicação de melhora da qualidade de vida nos grupos de tratamento com cilostazol.

Os eventos adversos mais comuns do cilostazol são cefaléia, diarreia, fezes anormais, tonturas e palpitações. É relatada também taquicardia ventricular não sustentada e, como outros inibidores da fosfodiesterase oral usados para terapia inotrópica causaram aumento da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, o cilostazol é contra-indicado na insuficiência cardíaca de qualquer gravidade (1).

O cilostazol é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em agosto de 2022, selecionou-se alternativa de menor custo e, de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de uso.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não recomenda o uso do cilostazol para pacientes com doença arterial periférica e calculou o custo incremental de £ 50,740 por ano de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho (6). Na Escócia, o Scottish Medicines Consortium (SMC) não recomenda o cilostazol para melhorar as distâncias

de caminhada máximas e sem dor em pacientes com claudicação intermitente que não têm dor em repouso e que não têm evidência de necrose do tecido periférico. Segundo esta agência, embora em ensaios clínicos o cilostazol tenha melhorado as distâncias caminhadas, teve efeitos limitados nas avaliações de qualidade de vida. Além disso, a eficácia clínica e custo-eficácia não foram demonstradas (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: benefício marginal para o desfecho claudicação.

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

Conclusão

Tecnologia: CILOSTAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta para um benefício marginal do uso de cilostazol em pacientes com claudicação em desfechos de distância caminhada. Não há benefícios demonstrados em eventos cardiovasculares e o ganho em qualidade de vida é incerto.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Lowell S Kabnick, Sherry Scovell. Overview of lower extremity chronic venous disease [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018.; 2022 [citado 12 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-lower-extremity-chronic-venous-disease?search=insuficiencia%20venosa%20cronica§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H8

2. Luís Henrique Gil França, Viviane Tavares. Insuficiência venosa crônica. Uma atualização. J Vasc Br. 2003;4(2):318–28.

3. Reilly MP, Mohler ER 3rd. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. Ann Pharmacother. janeiro de 2001;35(1):48–56.

4. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 31 de outubro de 2014;2014(10):CD003748.

5. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. Am J Cardiol. 15 de dezembro de 2002;90(12):1314–9.

6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Technology appraisal guidance [TA223]. [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta223>

7. Scottish Medicines Consortium (SMC). Cilostazol (Pletal®) [Internet]. 2005. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cilostazol-pletal-resubmission-8604/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora, com 71 anos de idade, possui diversas comorbidades: hipertensão essencial, em uso de enalapril e hidroclorotiazida; depressão, em uso de escitalopram e amitriptilina; hiperplasia prostática benigna, em uso de doxazosina associada à finasterida e tansulosina associada à dutasterida; vasculopatia, em uso de cilostazol e distúrbios do sono, em uso de zolpidem. Não há maiores informações sobre a gravidade e sintomatologia da insuficiência venosa apresentada. Esta nota técnica versará sobre o pleito de cilostazol.

A doença venosa crônica refere-se a um amplo espectro de anormalidades de longa data. Essas anormalidades morfológicas podem resultar de hipertensão venosa; uma das etiologias da hipertensão venosa é o refluxo (superficial, profundo). Problemas relacionados à veia podem ou não ser sintomáticos e, quando sintomáticos, incluem uma ampla gama de sinais clínicos que, inicialmente, apresentam-se como dilatação venosa superficial mínima. Seu estágio avançado é chamado de insuficiência venosa crônica, e se caracteriza por persistente edema nas pernas e alterações na pele, com presença de úlcera venosa, uma ferida profunda comumente localizada nas pernas que se manifesta a partir do escurecimento da pele, geralmente no tornozelo, e pode se estender para a perna e o pé, em casos mais graves, afetando a qualidade de vida do paciente devido à necessidade de visitas clínicas ambulatoriais para trocas de curativos, dor crônica e odor desagradável (1). Durante a deambulação, devido ao aumento da pressão venosa, o paciente pode referir dor no membro afetado, que diminui lentamente após o repouso prolongado. Esse sintoma é chamado de claudicação(2).

Função inadequada da bomba muscular, válvulas venosas incompetentes (refluxo), trombose venosa ou obstrução venosa não trombótica são causas de pressão venosa elevada (hipertensão venosa), que inicia uma sequência de alterações anatômicas, fisiológicas e histológicas que levam à dilatação das veias, alterações na pele, e/ou ulceração da pele(1).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença venosa crônica incluem idade avançada, história familiar de doença venosa, frouxidão ligamentar, algumas condições hereditárias, estados elevados de estrogênio e gravidez. A proporção da população que sofre de obesidade e insuficiência venosa crônica está aumentando, e pacientes obesos são mais propensos a serem sintomáticos como resultado de sua doença venosa (1).

Os pacientes com distúrbios venosos crônicos são tratados de acordo com a gravidade clínica, a natureza e o nível do refluxo venoso subjacente (1).

Tecnologia 93500-D

CID: N40 - Hiperplasia da próstata

Diagnóstico: Hiperplasia da próstata

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 TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de tansulosina + dutasterida 0,5mg + 0,4mg 1x/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 TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: De acordo com a [Portaria GM/MS nº 3.435/2021](#), que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos doxazosina (alfa-bloqueador, mesma classe do fármaco pleiteado tansulosina) e finasterida (inibidor 5-alfa-redutase, mesma classe do fármaco pleiteado dutasterida) estão disponíveis por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

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 TANSULOSINA + DUTASTERIDA

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 TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento cloridrato de tansulosina associado à dutasterida é uma combinação de dois fármacos com mecanismos de ação complementares para tratar os sintomas de pacientes com HPB: cloridrato de tansulosina é um alfa-bloqueador, que atua inibindo os receptores alfa-1 adrenérgicos no estroma do músculo prostático liso e do colo da bexiga. Já a dutasterida é um inibidor duplo da enzima 5-alfa-redutase (5-ARI), que inibe as duas isoenzimas de 5-alfa-redutase, tipo 1 e tipo 2, que são responsáveis pela conversão de testosterona para 5-alfa-diidrotestosterona (DHT), sendo que DHT é o principal androgênio responsável pela hiperplasia do tecido prostático glandular (6).

Uma vez que as diretrizes de tratamento de HPB (7,8,9) parecem ser homogêneas em indicar alfa-bloqueadores e inibidores da 5-ARI, isolados ou em associação, e considerando que estão disponíveis na rede pública outros representantes dessas classes farmacológicas, entendemos que não cabe apresentar os estudos que demonstraram efetividade desses fármacos contra placebo ou da comparação entre monoterapia e terapia combinada, mas sim buscar estudos que compararam os fármacos pleiteados contra as opções disponíveis no SUS. Cabe inicialmente considerar que as diretrizes previamente citadas não apontam diferença de efetividade entre representantes das classes. Não foram encontrados estudos comparando direta ou indiretamente as combinações tansulosina mais dutasterida e doxazosina mais finasterida. Encontrou-se, contudo, comparações dos fármacos utilizados em monoterapia.

Destaca-se trabalho de Nickel e colaboradores (10), estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos e seguimento de 12 meses que randomizou homens com diagnóstico de HBP, ≥ 50 anos para uso de dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia ($n = 813$) ou finasterida 5 mg ($n = 817$). Após um período experimental de quatro semanas com placebo, os pacientes foram randomizados para receber dutasterida ou finasterida por 48 semanas, seguido por uma fase opcional aberta de 24 meses, durante a qual os pacientes receberam dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia. A finasterida e a dutasterida foram eficazes na redução do volume da próstata, sem diferença significativa entre os dois tratamentos durante o estudo (26,7 vs. 26,3; $P=0,76$). Os resultados também mostraram reduções semelhantes nas pontuações médias do escore de sintomas AUA-SI (do inglês, American Urologic Association Symptom Index) (-5,5 vs. -5,8; $P=0,38$) e melhoras similares no fluxo urinário máximo ($Q_{\max}$)

(1,7mL vs. 1,3mL; $P=0,14$). Em ambos os grupos de tratamento, foi observada uma porcentagem semelhante de eventos adversos.

Publicada em 2017, uma revisão sistemática seguida de metanálise em rede buscou determinar a eficácia e segurança da dutasterida em comparação com a finasterida no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (11). Foram identificados 21 artigos envolvendo um total de 29.094 pacientes (sendo que o único ECR de comparação direta entre os fármacos foi o estudo acima descrito). Na análise de eficácia, considerando dados de oito estudos, foi identificada uma redução significativa, embora de pouca magnitude, no IPSS no grupo da dutasterida em comparação com o grupo da finasterida [diferença média ponderada (WMD) de -1,80, IC95% de -2,90 a -0,11]. Os efeitos do tratamento da dutasterida em comparação com a finasterida não apresentaram diferença significativa nos desfechos de pico de fluxo urinário (WMD=0,76, IC95% de -0,67 a 2,00) e volume total da próstata (WMD=-7,6, IC 95% de -21 a 6,6). Tampouco houve diferença nos desfechos de segurança, avaliados por 15 estudos.

Outra metanálise buscou avaliar especificamente o perfil de segurança e a eficácia de diferentes bloqueadores dos receptores alfa1-adrenérgicos no tratamento de hiperplasia prostática benigna (BPH) (12). Ao fim da busca e seleção de estudos, foram incluídos um total de 25 estudos para a análise de segurança e 26 estudos na análise de eficácia. A meta-análise não encontrou diferenças na melhoria da Qmax e pontuações de sintomas AUA-SI / IPSS entre os diferentes fármacos em comparação com o placebo, ou seja, todos os fármacos tiveram efeito similar em todos os desfechos avaliados. Quanto à segurança, alfuzosina, terazosina e doxazosina mostraram um risco aumentado estatisticamente significativo de desenvolver eventos vasculares em comparação com o placebo.

Está disponível também uma revisão sistemática com metanálise em rede comparando diversos fármacos usados em monoterapia no tratamento de HPB (13). O estudo incluiu 58.548 participantes de um total de 124 ensaios clínicos. Quando comparados com placebo, α -bloqueadores, inibidores da 5-ARI, e inibidor da fosfodiesterase-5 reduziram o IPSS e aumentaram a taxa de fluxo urinário máximo, com doxazosina (IPSS: diferença média de -3,67, IC95% -4,33 a -3,02; Qmax: DM 1,95, IC95% 1,61 a 2,30) e terazosina (IPSS: DM de -3,37, IC95% -4,24 a -2,50; Qmax:DM, 1,21, IC95% de 0,74 a 1,66) mostrando a maior melhora. A melhora no IPSS foi comparável entre tansulosina, alfuzosina, naftopidil, silodosina, dutasterida, sildenafil, vardenafil e tadalafil. A incidência de eventos adversos totais e interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram geralmente comparáveis entre os vários agentes. Em conclusão, os autores descrevem que todos os fármacos avaliados são eficazes para HPB, com a doxazosina e a terazosina parecendo ser os agentes mais eficazes, e que as terapias medicamentosas para a HBP são geralmente seguras e bem toleradas, sem grandes diferenças em relação ao perfil geral de eficácia e segurança.

Considerando a prescrição médica e após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em agosto de 2022, considerando a alternativa de menor custo, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não encontramos avaliações econômicas para o uso da associação de cloridrato de tansulosina e dutasterida na condição em questão para a realidade brasileira.

Localizamos estudo que avaliou a custo-efetividade de cloridrato de tansulosina+dutasterida como tratamento de primeira linha para HPB em pacientes com idade ≥ 50 anos e diagnóstico de HPB, com sintomas moderados a graves, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS). A relação custo-efetividade incremental (RCEI) para a terapia combinada de tansulosina+dutasterida em relação à monoterapia com tansulosina foi de de £12.219 por QALY, dentro da faixa limite (£ 20.000- £ 30.000) tipicamente aplicada no NHS (14). As diretrizes atuais publicadas pelo NICE não diferenciam entre os fármacos de mesma classe (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio dos sintomas de HPB, como melhora do fluxo urinário e redução do risco de retenção urinária, sem diferença de efetividade em relação aos fármacos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A terapêutica pleiteada constitui uma associação de dois medicamentos (cloridrato de tansulosina+dutasterida) para as quais há alternativas disponíveis no SUS. Não há evidência na literatura de superioridade dos fármacos pleiteados em relação aos fármacos disponíveis; ao contrário, os poucos estudos realizados demonstram equivalência entre os desfechos avaliados para a comparação entre os fármacos de cada classe farmacológica.

Além disso, é importante frisar que, segundo documentos anexados ao processo, o paciente também está em uso do medicamento doxazosina associado à finasterida, combinação essa que contempla dois fármacos das mesmas classes farmacológicas aos abordados na presente nota técnica (bloqueador de receptores alfa 1 adrenérgicos e inibidor da enzima 5-alfa redutase, respectivamente). Neste sentido, esclarecemos que não há justificativa em farmacologia clínica para uso de tal combinação de fármacos (tansulosina associada à dutasterida e doxazosina associada à finasterida), configurando a prescrição como não racional, com potencial de danos ao paciente.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003; 170:530-47.
2. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Atualização das diretrizes da AUA sobre o manejo da hiperplasia benigna da próstata. J Urol 2011; 185: 1793.
3. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS; et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care -the Triumph project. Eur. Urol. 2002; 42 (4): 323–8.
4. Nickel JC, Aaron L, Barkin J et al. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. Can Urol Assoc J. 2018;12(10):303-312.
5. Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB). Hiperplasia Prostática Benigna - Tratamento. 2016 [acesso em março de 2021]. Disponível em:

6. Laboratório Glaxosmithkline (GSK). Combodart. Bula do Profissional.
7. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management. Clinical guideline [CG97]. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
8. Sociedade Brasileira de Urologia, American Urological Association. Diretrizes - Guia De Bolso - Uma Referência Rápida Para Os Urologistas. Disponível em https://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2017/08/guideline_AUA_SBU-ilovepdf-compressed.pdf
9. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE Jr, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011 May;185(5):1793-803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420124.
10. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int 2011; 108:388-94.
11. Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C, Wang F, Zuo M, Hu K, Li Q. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. Am J Ther. 2017 Sep/Oct;24(5):e517-e523. doi: 10.1097/MJT.0000000000000326. PMID: 26322675.
12. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract. 2008 Oct;62(10):1547-59
13. Yuan, Jin-Qiu PhD; Mao, Chen PhD; Wong, Samuel Yeung-Shan MD, PhD; Yang, Zu-Yao PhD; Fu, Xiao-Hong PhD; Dai, Xiao-Yu MD, PhD; Tang, Jin-Ling MD, PhD Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia, Medicine: July 2015 - Volume 94 - Issue 27 - p e974. doi: 10.1097/MD.0000000000000974
14. [Walker A](#), [Doyle S](#), [Posnett J](#) et al. Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. BJU Int. 2013;112(5):638-46.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, a parte autora, com 71 anos de idade, possui

diversas comorbidades: hipertensão essencial, em uso de enalapril e hidroclorotiazida; depressão, em uso de escitalopram e amitriptilina; hiperplasia prostática benigna, em uso de doxazosina associada à finasterida e tansulosina associada à dutasterida; vasculopatia, em uso de cilostazol e distúrbios do sono, em uso de zolpidem. Esta nota técnica versará sobre o pleito de tansulosina associada à dutasterida.

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma das doenças mais comuns no homem idoso. O termo HPB se refere a uma definição histopatológica caracterizada pela hiperplasia de células epiteliais e estromais que se inicia na zona periuretral e na zona de transição da próstata. O quadro clínico típico desses pacientes inclui aumento da frequência miccional, noctúria, intermitência, urgência, esforço miccional, jato urinário fraco e sensação de esvaziamento vesical incompleto. Esse conjunto de sintomas é classicamente denominado STUI (sintomas do trato urinário inferior). Nem todos os homens com evidência histológica de hiperplasia prostática benigna desenvolvem STUI. Além disso, nem todos os pacientes com evidência histológica de HPB e com STUI têm aumento prostático, do mesmo modo que o aumento prostático pode existir na ausência de STUI. Atualmente, reconhece-se que uma porção significativa dos sintomas é resultado de deficiência da musculatura detrusora relacionada à idade e não consequência de obstrução infravesical (1).

A decisão de tratar clinicamente a HPB equilibra a gravidade dos sintomas do paciente com os efeitos colaterais potenciais da terapia. A menos que os pacientes tenham desenvolvido obstrução da saída da bexiga, a HPB só requer terapia se os sintomas tiverem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Os sintomas geralmente aparecem lentamente e progridem gradualmente ao longo de um período de anos. Mesmo sem terapia, muitos homens experimentam estabilização ou melhora dos sintomas ao longo do tempo (2). A prevalência da HBP aumenta com a idade, e de forma geral para homens entre 46 e 70 anos de idade o risco de desenvolver a doença é de aproximadamente 45%. As taxas de [incidência](#) aumentam de três casos por 1000 homens na faixa etária de 45-49 anos, para 38 casos por 1000 na faixa etária dos 75-79 anos. Ao passo que as taxas de [prevalência](#) são de 2,7% para homens na faixa etária dos 45-49 anos, aumentando para 24% na idade dos 80 anos (3).

Os pacientes com sintomas leves (IPSS <7) devem ser orientados para modificação do estilo de vida e vigilância ativa. As opções de tratamento para pacientes com sintomas moderados de HBP (IPSS 8–18) e graves (IPSS 19–35) incluem vigilância ativa/ modificação do estilo de vida, bem como tratamento farmacológico, terapias minimamente invasivas ou cirúrgicas (4). Com relação ao tratamento farmacológico, recomenda-se os alfa- bloqueadores (doxazosina, tansulosina, etc) como opção terapêutica de primeira linha no tratamento dos sintomas da HBP (3). Já os inibidores de 5-alfa-redutase (dutasterida, finasterida) podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (>40 mL) ou PSA elevado (>1,6 ng/mL) e podem prevenir a progressão da doença, reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda. Opções alternativas estão disponíveis para populações específicas de pacientes. Os inibidores da fosfodiesterase-5 podem ser uma opção em homens que também têm disfunção erétil. A combinação de alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase é um tratamento efetivo para pacientes com STUI moderados a intensos, aumento do volume prostático (> 40 mL), PSA elevado (> 1,6 ng/mL) e fluxo urinário máximo reduzido. A terapia combinada é válida não apenas para alívio dos sintomas, mas, principalmente, para reduzir o risco de progressão da HPB, o que inclui, além do aumento do escore de sintomas, a ocorrência de retenção urinária, necessidade de tratamento cirúrgico, incontinência e infecção urinária e insuficiência renal (5).