

Nota Técnica 98817

Data de conclusão: 04/10/2022 17:53:39

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santiago/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 98817

CID: R52.1 - Dor crônica intratável

Diagnóstico: Dor crônica intratável

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 60 mg, 1 comprimido ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE 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: -

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: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação 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 (10). 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.

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2015, avaliou ensaios clínicos de duloxetina no tratamento de dor crônica (11). 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 a 2,06; NNT 8, IC95% 4 a 21) e em médio prazo (mais de 28 semanas) (RR1,58; IC95% 1,10 a 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 a 1,59; NNT 8, IC95% 5 a 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 a 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 (11).

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

O princípio ativo cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em setembro de 2022, selecionou-se alternativa de

menor custo. Trata-se do medicamento similar produzido pela empresa Dr. Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA. e vendido na forma farmacêutica de cápsulas. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.

Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS. Contudo, a análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (12). 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) for elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de \$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 \$239 milhões. Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como um dos tratamentos de primeira linha para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (13,14).

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 avaliada

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, 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, que pode 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. International Association for the Study of Pain. Disponível em <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
 2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf>
 3. Turk DC. Pain terms and taxonomies of pain. *Bonicas Manag Pain*. 2010.
 4. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280(2):147–51.
 5. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain*. 2000;84(1):95–103.
 6. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*. 2011;377(9784):2226–35.
 7. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.
 8. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*. 2009;339:b3002.
 9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pdf
 10. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
 11. 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.
 12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: <https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0>
 13. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. 2013.
 14. 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: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, insuficiência cardíaca, dor crônica e paresia espástica familiar. Há ainda descrição que já está em uso dos medicamentos disponíveis no SUS (metformina), sem maior detalhamento. Neste contexto, pleiteia o fornecimento judicial dos medicamentos empagliflozina e duloxetina. Esta nota técnica será acerca do pleito de duloxetina.

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 (1). Dor pode ser classificada em aguda, quando sua duração é inferior a 30 dias, ou crônica, se superior a 30 dias (2). 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 (3). 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.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 20% da população mundial apresenta algum grau de dor crônica (4), resultando em significativo impacto econômico (5,6). 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 (7). 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 (6): menos de 50% dos pacientes responderão à primeira linha de tratamento (8). Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS (2,6,7). 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 (6). Vale constar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS (9). Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento (7).