



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 350**

Solicitante: Juiz da 02ª Vara da Comarca de Horizonte

Número do processo0003959-09.2019.8.06.0086

Data: 27/12/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
1. Considerações teóricas	9
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	16
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	17
4. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	18
5. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	19
6. Conclusões	20
7. Respostas aos questionamentos	20
8. Referências	22



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso de diversas medicações em paciente portadora, segundo médico assistente, de Tendinite do ombro (CID 10 M758), Outras osteoporoses (CID 10 M81.8), Parkinsonismo em doenças classificadas em outras partes (CID 10 G22) e disfagia (CID 10 R13).

Medicamentos: BENSERAZIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL, BACLOFENO, MIRTAZAPINA E ALENDRONATO DE SÓDIO

1) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais curta de parecer técnico científico).

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade. Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa cujas alterações motoras decorrem principalmente da morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais. No entanto, as alterações não são restritas à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode



explicar uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, entre outros. Por ser uma doença progressiva que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, a DP tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de três a quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença. Somente na década de 1960, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, surgiu o primeiro tratamento com sucesso, que abriu caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico da DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade pela doença. No entanto, logo após a introdução do medicamento, tornou-se evidente que o tratamento por um longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos, como flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas. Além disso, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência. As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel-chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, a alterações motoras. Esse

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Existem atualmente vários modos de intervenção medicamentosa para o controle dos sintomas:

- levodopa standard ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa descarboxilase;
- agonistas dopaminérgicos;
- inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B);
- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- anticolinérgicos; e
- antilutamatérgicos.

O objetivo inicial do tratamento deve ser a redução da progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras. Além do tratamento medicamentoso, existe a possibilidade de realização de cirurgia para implante de estimulador cerebral profundo para melhor controle da doença, não sendo um procedimento curativo. Esse procedimento também será discutido em linhas gerais neste Protocolo, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos pacientes para as suas indicação e realização. A identificação da doença em seu estágio inicial e de complicações, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dá à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com



consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos. Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur. Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000. No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. Em um estudo realizado em Recife, incluindo 627 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, a prevalência da osteoporose foi de 28,8% na coluna lombar e de 18,8% no colo do fêmur; a prevalência de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, foi de 20% entre mulheres com idade entre 50 e 59 anos e se elevou para 81,8%, entre 80 e 89 anos. No 18º Congresso Internacional de Gerontologia, Buksman, Matta e Bordallo apresentaram um estudo epidemiológico realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), do Ministério da Saúde do Brasil, sobre a prevalência da osteoporose em 712 pacientes do sexo masculino com idade superior a 50 anos, que demonstrou que a prevalência global foi de 19,5%. Em relação às fraturas de quadril em idosos, em estudo realizado em Fortaleza, a

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



incidência foi de 27,5 e 13 por 10.000 habitantes/ano para os sexos feminino e masculino, respectivamente. Um estudo publicado em 2005 sobre o custo médio da hospitalização por paciente para tratamento cirúrgico de fratura osteoporótica de quadril revelou uma cifra de R\$ 24.000,00 no sistema privado de saúde brasileiro e mostrou que apenas 24% dos pacientes receberam tratamento clínico, inclusive medicamentoso, para osteoporose após a fratura. No exterior, a maioria dos pacientes que sofre fraturas por fragilidade óssea não recebe tratamento adequado para a osteoporose. A definição clínica baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea (DMO), expressa em gramas por centímetro quadrado. A National Osteoporosis Foundation – NOF, fundação norte-americana de estudo sobre a osteoporose, caracteriza esta doença pelo aumento da fragilidade óssea e pelo risco de fratura, especialmente no que se refere a fraturas em coluna vertebral e quadril. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem. Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir a doença. Osteoporose grave ou estabelecida, segundo a NOF, se refere a uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se abaixo de 2,5 desvios padrão, acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea. A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. A dificuldade e o

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas. A possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório com DMO é afastada em razão de seu baixo poder preditivo e de seu alto custo. Embora a diminuição da massa óssea esteja associada a aumento do risco de fratura, o escore T indica risco relativo, e não risco absoluto para fraturas. Cerca de 80% das fraturas por fragilidade óssea ocorrem em pacientes com escore T superior a -2,5 desvios padrão. Entretanto, restringindo-se a realização de DMO à população que apresenta fatores de risco para diminuição de densidade mineral óssea e desenvolvimento de fratura, melhora-se o desempenho no rastreamento de pessoas com maior risco de fraturas. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose destacam-se: idade, sexo, índice de massa corporal, estilo de vida e história familiar. A doença pode ser classificada, com base em sua etiologia, em primária e secundária. A primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou está relacionada a outras condições que levem à diminuição da massa óssea. A secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a outra doença ou está relacionada ao uso de medicamentos. Alguns medicamentos podem estar associados à osteoporose secundária, muitos dos quais são utilizados para o tratamento dos agravos associados. Eles se subdividem em:

- com risco bem definido:

glicocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e, em menor escala, carbamazepina e ácido valproico), agentes imunossupressores



(ciclosporina, tacrolimo, micofenolato), anticoagulantes (heparina não fracionada e, em menor escala, heparina de baixo peso molecular, a longo prazo), agentes hormonais e anti-hormonais (medroxiprogesterona de depósito, tamoxifeno nas mulheres na pré-menopausa, inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa, agonistas do GnRH, dose supressiva de hormônio tireoidiano, pioglitazona e rosiglitazona; e

- com risco possível:

lítio, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, topiramato e inibidores da bomba de prótons.

Há evidências de relação entre inúmeros fatores e risco de fratura, sendo a fratura de quadril o desfecho mais avaliado. Os seguintes fatores apresentam o maior valor preditivo para risco de fratura:

idade; fratura osteoporótica prévia; baixo peso ou baixo índice de massa corporal ou perda de peso; uso de glicocorticoide (dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses); uso de alguns anticonvulsivantes (por interferência no metabolismo da vitamina D); sedentarismo; hiperparatireoidismo primário; anorexia nervosa; gastrectomia; anemia perniciosa; e hipogonadismo masculino.

O pico de massa óssea é atingido ao final da adolescência e mantido até a quinta década pela ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D e pela prática de exercício físico. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, acentuando-se em mulheres na pós-menopausa. Menopausa precoce e história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado. Quando analisados esses fatores de risco, deve-se levar em consideração que alguns estudos consideraram somente indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos, e apenas a



metade deles incluiu o sexo masculino. Dentre os fatores de risco para uma segunda fratura de quadril, podem-se destacar:

quedas prévias, déficit cognitivo, longo período de internação em instituição, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde.

As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica. Mais de 90% das fraturas de quadril são resultantes de quedas. Cerca de 30% de todos os idosos caem, em média, pelo menos 1 vez ao ano, sendo que 5% das quedas resultam em fratura. Dados de instituições para idosos e de hospitais mostram que de 10% a 25% das quedas resultam em fratura, laceração ou outra causa de hospitalização. Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente em decorrência de quedas, principalmente na população idosa, é de suma importância considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são alterações do equilíbrio, alterações visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e anti-hipertensivos. Uma história de duas quedas ou mais nos últimos 6 meses permite classificar o idoso como um “caidor”, demandando cuidados preventivos específicos. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para a prevenção da osteoporose e para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas (motoras e não motoras), associadas a efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção



terapêutica, tornam o tratamento da doença bastante complexo. Estima-se que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra se situe ao redor de 10% ao ano. Conseqüentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objetivo desejado é reduzir ou interromper essa progressão. A prevenção primária não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, excetuando-se o envelhecimento e a transmissão genética em raras famílias. A prevenção secundária, uma vez que a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a taxa de progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal. Em resumo, o tratamento da DP deve visar à redução da progressão da doença (neuroproteção) e ao controle dos sintomas (tratamento sintomático).

É recomendável instituir o tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada por sintomas parkinsonianos também devem receber tratamento sintomático. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada em bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos. A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração fatores como estágio da doença, sintomatologia presente, ocorrência de efeitos colaterais, idade do paciente, medicamentos em uso e seu custo.

Sintomas leves sem prejuízo funcional

A decisão de utilizar ou não algum medicamento nessa situação depende mais do próprio paciente. Inexistem evidências clínicas conclusivas do efeito neuroprotetor dos inibidores da MAO-B. O tratamento inicial com esse



fármaco visa a obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves (sem prejuízo para atividades de vida diária). Da mesma forma, a amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser utilizada nessa situação. Os anticolinérgicos podem ser utilizados como terapia inicial nos casos em que o tremor é a manifestação predominante em pacientes jovens e sem disfunção cognitiva, mas possuem vários efeitos colaterais, que restringem seu emprego. Eles possuem muito mais efeitos colaterais do que os outros antiparkinsonianos, principalmente no que tange a sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos e, portanto, devem ser utilizados somente em situações específicas, tais como o tremor refratário a outros antiparkinsonianos.

Sintomas com prejuízo funcional

Se os sintomas produzirem graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico for necessário, tanto a levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados. A levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente a rigidez e a bradicinesia. A consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Em estudos randomizados e controlados, a levopoda mostrou ser mais eficaz no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos. Foi sugerido que a levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença. Porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar essa hipótese. Pelo contrário, o estudo ELLDOPA - Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease demonstrou a segurança da levodopa e desfez as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Esse estudo foi composto por quatro braços



(um com placebo e três com doses diferentes de 150 mg, 300mg e 600 mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de 2 semanas, observou-se diferença na avaliação motora favorável a qualquer das três doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que, se o objetivo é garantir um bom controle funcional do indivíduo, não se deve retardar o início da levodopa. No entanto, o maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa. Por isso, o ideal seria empregar doses mais baixas. "Flutuações motoras" se referem a respostas motoras flutuantes à administração de levodopa, com encurtamento da duração de seu efeito (fenômeno do wearing off) e interrupção súbita de sua ação, levando a uma situação "resposta-falta" (fenômeno on-off) de resposta ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento desses sintomas. As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento.

Prevenção de flutuações motoras e discinesias

Um dos benefícios teóricos dos agonistas dopaminérgicos sobre a dopamina é uma meia-vida longa, resultando em menor estimulação pulsátil dos receptores de dopamina, o que poderia reduzir o risco do desenvolvimento de discinesias e flutuações motoras. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol e cabergolina. No entanto, essas diferenças entre agonistas e levodopa parecem desaparecer em longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes



acabam tendo a mesma frequência de complicações motoras independentemente do tratamento que receberam nos primeiros anos da doença. Com base nesses dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens iniciem o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, por apresentarem um maior risco de complicações motoras com levodopa. Porém, se os sintomas motores não forem bem controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, a levodopa deve ser logo adicionada. Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados para o tratamento da DP. Os pramipexol e ropinirol mostraram-se superiores ao placebo em alguns estudos bem delineados. Outro agonista dopaminérgico não ergolínicico é a rotigotina (agonista seletivo do receptor D2), formulada em adesivos transdérmicos administrados uma vez por dia, cujos estudos mostraram sua eficácia em monoterapia para o tratamento na fase inicial da DP. Entretanto, não foi demonstrada, até o momento, diferença significativa entre a rotigotina e demais agonistas dopaminérgicos, ou seja, inexistem evidências de superioridade dela frente aos demais e tampouco há estudos farmacoeconômicos que possam respaldar a sua inclusão neste Protocolo. Existem situações nas quais é preferível iniciar o tratamento sintomático com levodopa em vez de com agonistas dopaminérgicos, entre elas:

- Idade: pacientes acima de 70 anos, por possuírem menores chances de desenvolver complicações motoras com a administração do fármaco;
- Presença de comorbidades: nesses casos a levodopa é preferível pois o tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado a um maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural; e



- Presença de prejuízo cognitivo: a levodopa é o medicamento de escolha. O emprego de levodopa de liberação controlada, visando à obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras futuras após 5 anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão.

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados. Os bifosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não haja evidência de superioridade de um bisfosfonado em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato de sódio como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bifosfonatos orais e não diferem em incidência do grupo placebo. Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bifosfonatos. Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se por mais 5 anos em pacientes com piora da massa óssea à DMO após o início do tratamento ou com score T inferior a -3,5. Para evitar o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento.

O fato de a osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito. Outros fatores, tais como efeitos adversos de medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição socioeconômica e esquema posológico, também devem ser



levados em consideração. A comparação entre o uso diário ou semanal de bifosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal.

Alendronato de sódio

O alendronato de sódio é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, razão pela qual é preconizado como primeira opção de tratamento. Aparentemente, esse medicamento é eficaz em reduzir fraturas em indivíduos com ou sem insuficiência renal, e o estudo FIT não encontrou aumento de efeitos adversos em mulheres com depuração de creatinina endógena (DCE) inferior a 45 mL/min. No entanto, em pacientes com insuficiência renal grave, seu uso deve ser evitado; em portadores de insuficiência renal pré-existente, a função renal deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses (35). As contraindicações incluem hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min) bem como inabilidade do pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

O baclofeno é um antiespástico de ação medular altamente eficaz. O baclofeno deprime a transmissão do reflexo monossináptico e polissináptico através da estimulação dos receptores GABAB. Esta estimulação, por sua vez, inibe a liberação dos aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato. Não está indicado pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente.



A mirtazapina é um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, que aumenta a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica. Esse aumento é especificamente mediado pelos receptores 5-HT₁, porque os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ são bloqueados pela mirtazapina. Presume-se que os enantiômeros da mirtazapina contribuam para a atividade antidepressiva, o enantiômero S(+) bloqueando receptores alfa-2 e 5-HT₂ e o enantiômero R(-) bloqueando os receptores 5-HT₃. A atividade antagonista histamínica H₁ da mirtazapina é associada com suas propriedades sedativas. Ela praticamente não apresenta atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, apresenta apenas efeitos limitados (por exemplo, hipotensão ortostática) sobre o sistema cardiovascular. Não está indicado pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente.

3) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

Os medicamentos BENZARIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL, BACLOFENO, MIRTAZAPINA E ALENDRONATO DE SÓDIO são aprovados pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

O medicamento benzerazida/levodopa é indicado para o tratamento de pacientes em todos os estágios da Doença de Parkinson, independentemente da duração ou gravidade da doença.

O medicamento **DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL** é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia ou associado à levodopa.

O medicamento **BACLOFENO** Tratamento da espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla. Tratamento dos estados espásticos nas mielopatias de origem infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica ou desconhecida, por exemplo: paralisia espinal espasmódica, esclerose lateral



amiotrófica, siringomielia, mielite transversa, paraplegia ou paraparesia traumática e compressão do cordão medular; espasmo muscular de origem cerebral, assim como decorrentes de acidentes cerebrovasculares ou na presença de doença cerebral degenerativa ou neoplásica.

O medicamento MIRTAZAPINA a é indicada no tratamento de episódios de depressão maior.

O medicamento ALENDRONATO DE SODIO é indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa com osteoporose para prevenir fraturas, inclusive do quadril e da coluna (fraturas vertebrais por compressão é indicado também para o tratamento da osteoporose de homens para prevenir fraturas.

Medicamento Benzerazida/levodopa100/25MG(ACHE)	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
	R\$17,90	R\$ 95,11	R\$14,30	R\$ 114,40	R\$ 2.745,60
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento Pramipexol 1 mg (ACHE)	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
	R\$19,35	R\$ 2675,00	R\$1548,09	R\$ 4644,27	R\$ 111.462,48
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Baclofeno 10 mg (TEUTO)	R\$12,45	R\$ 17,21	R\$10,83	R\$ 21,66	R\$ 519,84
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
Mirtazapina 30 MG(AUROBINDO)	R\$91,03	R\$ 12584,00	R\$22,57	R\$22,57	R\$ 541,68
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
Alendronato70 MG (NOVARTIS)	R\$9,48	R\$ 1311,00	R\$48,98	R\$ 48,98	R\$ 1117,52
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

4) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

Os medicamentos benzerazida/levodopa, pramipexol, baclofeno, e alendronato de sódio estão disponibilizados pelo SUS

O Medicamento benzerazida/levodopa é disponibilizado pelo SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) possui as seguintes concentrações 200/50,100/25(capsula) 100/25 (comprimido). As concentrações 100/25 capsula e 100/25 comprimido estão contempladas no Elenco de medicamentos para a Assistência Farmacêutica na Atenção Secundária em Saúde, conforme a resolução nº. 171/2018 – CIB/CE.



O medicamento Pramipexol está no componente especializado da Assistência Farmacêutica (O Componente Especializado, disponibiliza os medicamentos conforme as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente) conforme a Portaria GM/MS nº 228, de 10 de Maio de 2010 nas apresentações 0,125, 0,25 e 1 mg de acordo com os Protocolos Clínicos e diretrizes terapêuticas para a DOENÇA DE PARKINSON .

O medicamento Baclofeno é disponibilizado pelo SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) na apresentação de 10 mg. A concentração de 10 mg está contemplada no elenco de medicamentos para a Assistência Farmacêutica na atenção Secundária em Saúde, conforme a resolução nº. 171/2018 – CIB/CE.

O medicamento Alendronato de sódio é disponibilizado pelo SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) na apresentação de 70 mg. A concentração de 70 mg está contemplado no elenco de medicamentos para a Assistência Farmacêutica na atenção Secundária em Saúde, conforme a resolução nº. 171/2018 – CIB/CE.

O medicamento Mirtazapina não está disponibilizada pelo SUS.

5) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

O Ministério da Saúde, por meio da PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença de Parkinson, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

A CONITEC, através da Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014,



republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014, estabeleceu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Osteoporose.

6) Conclusões

As medicações BENSERAZIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL E ALENDRONATO DE SÓDIO estão contempladas nos protocolos e diretrizes do SUS, sendo disponibilizadas pelo estado. O baclofeno não está indicado pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente. A mirtazapina não está indicada pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente. O uso destas medicações para este paciente é *off-label*.

7) Respostas aos Questionamentos

a) *Os medicamentos solicitados foram aprovados pela ANVISA? Em caso afirmativo, quais os números dos registros?*

Resposta: BENSERAZIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL E ALENDRONATO DE SÓDIO sim para as moléstias do paciente, baclofeno e mirtazapina não.

b) *Os medicamentos solicitados estão incluídos na lista do RENAME dentre os componentes básico, estratégico ou especializado da assistência farmacêutica e são fornecidos pelo SUS? Em caso positivo, qual o procedimento padrão para o paciente ter acesso aos medicamentos?*

Resposta no item 4.

c) *Os medicamentos são produzidos/fornecidos por empresa sediada no país ou depende de importação?*

Fornecidos no Brasil.

d) *Qual o custo médio dos fármacos solicitados?*

Resposta no item específico (4).



e) *Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? Quais são eles?*

Resposta: Sim, BENSERAZIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL E ALENDRONATO DE SÓDIO são fornecidos pelo SUS.

f) Os fármacos fornecidos pelo SUS são eficazes para o tratamento da moléstia do paciente?

Resposta: Sim

g) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que os fármacos prescritos são imprescindíveis ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: Não.

h) Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?

Resposta: As medicações BENSERAZIDA/LEVODOPA, PRAMIPEXOL E ALENDRONATO DE SÓDIO estão contempladas nos protocolos e diretrizes do SUS, sendo disponibilizadas pelo estado. O baclofeno não está indicado pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente. A mirtazapina não está indicada pela ANVISA para uso nas moléstias que acometem o paciente segundo relatório do médico assistente. O uso destas medicações para este paciente é *off-label*. O Plenário do Supremo Tribunal Federal (STF) decidiu que o Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamento experimental ou sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A decisão foi tomada, por maioria de votos, no julgamento do Recurso Extraordinário (RE) 657718, com repercussão geral reconhecida, de relatoria do ministro Marco Aurélio.



8) Referências

1. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Tabela atualizada em 15/04/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFIRMIDADE_GOV_2019-05-22.pdf/791930bc-9030-46a1-93b1-4f679f192616>
2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS o Ministério da Saúde.) Disponível em: <<http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>
3. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/assistencia-farmacutica/medicamentos-rename/componente-especializado-da-assistencia-farmacutica-ceaf>>
4. Medicamentos do Grupo 1A e 1B do CEAF Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/18/Grupo1-site-ceaf-atualizado-em-17.01.2019.pdf>>
5. Medicamentos atenção farmacêutica secundária - AFS – 2019. RESOLUÇÃO Nº. 171/2018 – CIB/CE. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/download/resolucoes-cib-2018/>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson.
7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014. Osteoporose. CONITEC.
8. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson Nº 291 Agosto/2017. CONITEC.
9. Bula da medicação mirtazapina. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. 19/11/2019.
10. Bula da medicação baclofeno. TEUTO. 04/12/2017