



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Diagnósticos:

- CID-10: I67.3 Leucoencefalopatia vascular progressiva Doença de Binswanger
- CID-11: 8B11.0 Acidente vascular cerebral isquêmico devido à aterosclerose de grandes artérias extracranianas
- CID-10 secundário: I63.9 Infarto cerebral não especificado
- DSM-5 Doença neurológica maior associada à mutação genética (CADASIL, F02.80 com base em critérios neurocognitivos associados à doença vascular hereditária progressiva)

Histórico: paciente em uso de ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, sinvastatina e topiramato.

Prescrição: Clopidogrel 75 mg, Sinvastatina 40 mg comprimido e Duloxetina 30 mg.

1. CLOPIDOGREL

1.1 Indicações

O bissulfato de clopidogrel é indicado para a prevenção secundária dos eventos aterotrombóticos (infarto agudo do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte vascular) em pacientes adultos que apresentaram IM ou AVC recente ou doença arterial periférica estabelecida.

Síndrome coronária aguda: nos pacientes com SCA sem elevação do segmento ST (angina instável ou IM sem onda Q), incluindo tanto aqueles controlados clinicamente, quanto os submetidos à Intervenção Coronária Percutânea (ICP) (com ou sem colocação de stent), o bissulfato de clopidogrel demonstrou uma redução na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM ou AVC, assim como na taxa de ocorrência do desfecho combinado de morte cardiovascular, IM, AVC ou isquemia refratária.

Para os pacientes com IM com elevação do segmento ST, clopidogrel mostrou reduzir a relação de morte por qualquer causa e a relação do desfecho combinado de morte, reinfarto ou AVC. O bissulfato de clopidogrel é indicado em adultos para a prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos em:



Fibrilação atrial Em pacientes com fibrilação atrial (FA) que possuem pelo menos um fator de risco para eventos vasculares e que não podem fazer uso de terapia com antagonistas da vitamina K (AVK) [ex. risco específico de hemorragia, avaliação médica de que o paciente é incapaz de cumprir com o monitoramento pela RNI (razão normalizada internacional) ou que o uso de AVK é inapropriado], o bissulfato de clopidogrel é indicado em combinação com o ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção de eventos aterotrombóticos e tromboembólicos, incluindo acidente vascular cerebral (AVC). O bissulfato de clopidogrel em combinação com AAS demonstrou reduzir a taxa do desfecho combinado de AVC, infarto do miocárdio (IM), embolismo sistêmico fora do sistema nervoso central, ou morte vascular, basicamente devida à redução de AVC (vide “Resultados de Eficácia”).

Em pacientes com fibrilação atrial com risco aumentado para eventos vasculares, que podem fazer uso de terapia com AVK, estes demonstraram ter um benefício clínico melhor que o AAS isoladamente ou em combinação com clopidogrel na redução de AVC (NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS S.A., 2024).

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O medicamento clopidogrel pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) - pertence ao Grupo 2 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Agudo não inclui clopidogrel.

1.3 Evidências Científicas

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (CHANCE) demonstrou que o clopidogrel, em combinação inicial com aspirina, reduz de forma significativa o risco de AVC recorrente em pacientes com AVC isquêmico leve ou ataque isquêmico transitório de alto risco, com redução relativa de trinta e dois por cento do risco em 90 dias e sem aumento de hemorragia moderada ou grave. Embora avalie a terapia dupla apenas na fase aguda, o estudo reforça a eficácia antiplaquetária do clopidogrel em doenças cerebrovasculares isquêmicas, coerente com o manejo de prevenção secundária em pacientes com aterosclerose de grandes artérias e história de infarto cerebral. O estudo CHANCE envolveu um total de 5170 pacientes. Esses pacientes foram aleatoriamente



designados para um dos dois grupos de tratamento: 2584 para o grupo clopidogrelaspirina e 2586 para o grupo aspirina (WANG et al., 2013).

Ensaio clínico randomizado multicêntrico, aberto com avaliação de desfechos em cegamento, conduzido em pacientes chineses com acidente vascular cerebral isquêmico agudo leve a moderado dentro de quarenta e oito horas do início dos sintomas, o estudo ATAMIS demonstrou que a terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel e aspirina reduz de forma modesta porém significativa a deterioração neurológica precoce em comparação com aspirina isolada, sem aumento de eventos hemorrágico (CHEN et al., 2024).

A revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados publicada no *BMJ* avaliou a terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel mais aspirina em comparação com aspirina isolada para acidente vascular cerebral isquêmico leve ou AIT de alto risco. O estudo demonstrou que a DAPT, iniciada até 24 horas do evento, reduz o risco de AVC recorrente não fatal, com redução absoluta de 1,9%, sem impacto relevante na mortalidade e com pequeno aumento no risco de sangramento extracraniano moderado ou grave. Trata-se de evidência de alto nível metodológico, uma vez que se baseia em revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (HAO et al., 2018).

2. SINVASTATINA

2.1 Indicações

O medicamento sinvastatina é indicado para pacientes sob alto risco de doença coronariana (com ou sem hiperlipidemia), isto é, pacientes com diabetes, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) ou de outra doença vascular cerebral, de doença vascular periférica ou com doença coronariana, para reduzir [4]:

O risco de mortalidade total (por todas as causas) por meio da redução de mortes por doença coronariana;

O risco dos eventos vasculares maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal, morte por doença coronariana, AVC ou procedimentos de revascularização);

O risco dos eventos coronarianos maiores (um composto de infarto do miocárdio não fatal ou mortes por doença coronariana);



O risco de acidente vascular cerebral;

A necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio (incluindo bypass ou angioplastia coronariana transluminal percutânea);

A necessidade de procedimentos de revascularização periférica e outros, não coronarianos;

O risco de hospitalização por angina.

Além disso, o medicamento sinvastatina é indicado em pacientes com hiperlipidemia, como adjuvante à dieta a fim de reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B (apo B) e triglicérides e para aumentar os níveis de HDL-colesterol, para o tratamento de hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica (tipo IIa de Fredrickson) ou hiperlipidemia combinada (mista) (tipo IIb de Fredrickson), quando a resposta à dieta e outras medidas não farmacológicas for inadequada; de hipertrigliceridemia (hiperlipidemia tipo IV de Fredrickson); de disbetalipoproteinemia primária (hiperlipidemia tipo III de Fredrickson); também é indicado como adjuvante à dieta e outras medidas não dietéticas para reduzir os níveis elevados de colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B em pacientes com hipercolesterolemia (HoFH) familiar homozigótica.

2.2 Padronização no SUS

O medicamento sinvastatina está padronizado pelo Ministério da Saúde, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), nas apresentações de 10 mg, 20 mg e 40 mg (comprimido). Faz parte do Anexo I do elenco de medicamentos da RENAME, também compõe a REMUME de Campos dos Goytacazes na apresentação de 20 mg (comprimido). O acesso aos medicamentos do CBAF se dá por meio das Unidades Básicas de Saúde do município onde reside o paciente mediante apresentação de receita médica, documento de identificação e cartão do SUS, sendo as apresentações na forma solução injetável de uso exclusivo ambulatorial e hospitalar, não sendo dispensadas ao paciente. O medicamento sinvastatina, nas concentrações de 10 mg, 20 mg e 40 mg, também integra o elenco de medicamentos disponibilizados gratuitamente no programa Farmácia Popular do Brasil.



3. DULOXETINA

3.1 Indicações

Indicação (ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A., 2024)

Cloridrato de duloxetina é indicado para o tratamento da depressão. É eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo, por até seis meses, em pacientes que apresentaram resposta ao tratamento inicial.

O cloridrato de duloxetina é indicado para o tratamento de:

- Transtorno depressivo maior;
- Dor neuropática periférica diabética;
- Fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM);
- Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica;
- Estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho em pacientes com idade superior a 40 anos;
- Transtorno de ansiedade generalizada.

3.2 Padronização no SUS

O medicamento duloxetina não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) por meio do Relatório de Recomendação nº 647, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 52, de 02 de agosto de 2021, tornou pública a decisão de não incorporar a duloxetina para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia, no âmbito do SUS. Desde então não houve nova análise pela CONITEC, e não foi registrada nova demanda para esses ou outros diagnósticos até a data deste parecer.

3.3 Evidências Científicas

A CADASIL (Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia) é uma doença cerebrovascular hereditária rara caracterizada pelo início na meia-idade de acidente vascular cerebral isquêmico subcortical recorrente e comprometimento cognitivo que progride para demência <https://www.orpha.net/en/disease/detail/136>.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

O Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a PNAIPDR tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A meta-análise de rede da Cochrane, baseada exclusivamente em ensaios clínicos randomizados que avaliaram antidepressivos em dor crônica, incluindo dor neuropática, musculoesquelética e fibromialgia, demonstrou que a duloxetina é o antidepressivo com maior consistência de eficácia, com evidências de moderada a alta certeza para alívio moderado e substancial da dor, melhora da função física e efeito positivo no humor. Embora o estudo tenha excluído pesquisas cujo foco principal fosse dor de cabeça ou enxaqueca, ele abrangeu condições de dor neuropática e musculoesquelética, categorias clínicas que incluem manifestações sensoriais semelhantes às relatadas pelo paciente, como parestesias e desconforto persistente (BIRKINSHAW et al., 2023).

A meta-análise sistemática de ensaios clínicos randomizados avaliou 4201 participantes com dor musculoesquelética crônica e demonstrou que a duloxetina reduz de forma estatisticamente significativa a intensidade da dor nas medidas de 24 horas, melhora a função física, reduz a interferência da dor na qualidade de vida e apresenta perfil de segurança semelhante ao placebo, sem aumento de eventos adversos graves. Trata-se de evidência de alto nível derivada exclusivamente de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, que confirma o efeito analgésico central da duloxetina e seu impacto positivo em desfechos funcionais. Esses achados sustentam o uso da duloxetina em quadros de dor persistente de origem neurológica ou musculoesquelética, especialmente em pacientes com sintomas crônicos refratários (MA et al., 2023).



Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e não cruzado avaliou duloxetina 60 mg/dia por oito semanas na prevenção de enxaqueca em 55 adultos, demonstrando maior eficácia que placebo na melhora global autorreferida da enxaqueca, com média de 52,3 por cento de melhora no grupo duloxetina versus 26,0 por cento no grupo placebo. Maior sensibilidade à dor no baseline previu melhor resposta à duloxetina, sugerindo benefício particular em pacientes pronociceptivos, e houve melhora de parâmetros de modulação condicionada da dor. O perfil de segurança foi compatível com o já descrito para SNRI, com maior frequência de náusea e fadiga, porém com manutenção da maior parte dos pacientes até o final do estudo. Trata-se de evidência de alto nível metodológico, embora ainda isolada e com amostra pequena, sustentando duloxetina como opção potencial de prevenção de enxaqueca em contexto de uso individualizado (KISLER et al., 2019).

A revisão clínica da Medical Letter on Drugs and Therapeutics inclui a duloxetina entre os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina considerados úteis na profilaxia da enxaqueca, destacando seu papel na modulação descendente da dor, mecanismo central na fisiopatologia da doença. A menção à classe dos SNRIs como opção eficaz indica que a duloxetina constitui alternativa relevante quando se busca prevenção farmacológica com menor sedação e melhor tolerabilidade em comparação aos tricíclicos, reforçando sua aplicabilidade em pacientes que não se adaptam ou apresentam contraindicações a outras terapias preventivas (PREVENTION OF MIGRAINE, 2017).

A duloxetina integra as Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias como opção preventiva em contextos específicos. Para a cefaleia tipo tensão crônica, o documento reconhece a duloxetina em doses de 30 a 120 mg por dia como alternativa à amitriptilina. Trata-se de diretriz fundamentada em revisão estruturada da literatura e hierarquização formal das evidências (PARREIRA, 2021).

A eficácia da duloxetina como estratégia profilática para enxaqueca é sustentada por um ensaio clínico randomizado que comparou duloxetina 60 mg/dia ao placebo durante oito semanas, demonstrando redução superior na frequência das crises e contribuindo para o conjunto de evidências sintetizado na revisão sistemática e metanálise de Wang et al. 2020. Nessa metanálise, que incluiu seis ECRs, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina mostraram eficácia significativa na diminuição dos dias de



enxaqueca em relação ao placebo, com perfil de segurança e tolerabilidade semelhante a outras comparações ativas. A duloxetina emerge, portanto, como alternativa terapêutica dentro da classe dos SNRIs, especialmente em pacientes com refratariedade aos preventivos usuais ou com comorbidades dolorosas e afetivas que podem se beneficiar de seu mecanismo dual serotoninérgico e noradrenérgico (WANG et al., 2020).

4. CONCLUSÃO

O paciente apresenta diagnóstico de CADASIL, enfermidade rara, progressiva e sem cura. Trata-se de condição com evolução natural para piora neurológica irreversível, com impacto substancial na capacidade laboral e nas atividades da vida diária.

A terapêutica prescrita encontra respaldo clínico e científico. O clopidogrel possui indicação aprovada para prevenção secundária de eventos aterotrombóticos em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico prévio, com eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados e em revisão sistemática com meta-análise, que evidenciam redução do risco de AVC recorrente em comparação ao uso isolado de aspirina. A sinvastatina integra o manejo de prevenção cardiovascular em indivíduos com doença cerebrovascular estabelecida, reduzindo mortalidade e eventos vasculares maiores, sendo padronizada pelo SUS nas apresentações de 10 mg, 20 mg e 40 mg.

A duloxetina apresenta evidências consistentes de benefício em dor crônica neuropática e musculoesquelética, incluindo melhora funcional e redução da interferência da dor, conforme demonstrado em metanálises de ensaios clínicos randomizados. Um ensaio clínico randomizado adicional demonstrou eficácia da duloxetina na prevenção de enxaqueca. Revisões clínicas e diretrizes reconhecem sua utilidade em cefaleias e condições dolorosas refratárias, reforçando sua aplicabilidade em quadros persistentes de origem neurogênica, compatíveis com as manifestações sensoriais relatadas.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras estabelece que o SUS deve ofertar cuidado integral e oportuno às pessoas acometidas por doenças raras, abrangendo promoção, prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e reabilitação. No entanto, não há Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica específico para CADASIL, tampouco avaliação da duloxetina pela CONITEC, o que configura lacuna assistencial e



ausência de diretriz nacional para esta condição, dificultando o acesso estruturado a terapias de suporte sintomático.

Considerando a natureza progressiva e incapacitante da doença, a ausência de alternativas curativas, o histórico de eventos isquêmicos, o comprometimento cognitivo documentado e as queixas dolorosas crônicas, conclui-se que a terapêutica atual é compatível com os diagnósticos apresentados e está alinhada às melhores evidências científicas disponíveis. A manutenção das medicações prescritas e do acompanhamento neurológico especializado é adequada e necessária para reduzir riscos, controlar sintomas e preservar, na medida do possível, a funcionalidade e a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A. Cloridrato de duloxetina: cápsula dura de liberação retardada 30 mg e 60 mg. São Paulo, 2024. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa>. Acesso em: 14 jul. 2025.

BIRKINSHAW, Hollie et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2023, n. 5, 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD014682.pub2. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014682.pub2>. Acesso em: 14 nov. 2025.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. **Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS**, Brasília, 2014. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.

CHEN, Hui-Sheng et al. Clopidogrel Plus Aspirin vs Aspirin Alone in Patients With Acute Mild to Moderate Stroke: The ATAMIS Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 450–460, 2024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0146.

HAO, Qiukui; TAMPI, Malavika; O'DONNELL, Martin; FOROUTAN, Farid; SIEMIENIUK, Reed Ac; GUYATT, Gordon. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, [S. l.], p. k5108, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k5108.

KISLER, Lee B.; WEISSMAN-FOGEL, Irit; COGHILL, Robert C.; SPRECHER, Elliot; YARNITSKY, David; GRANOVSKY, Yelena. Individualization of Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial of Psychophysical-based Prediction of Duloxetine Efficacy. **The Clinical Journal of Pain**, [S. l.], v. 35, n. 9, p. 753–765, 2019. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000739.

MA, Xuezhi; ZHOU, Shijie; SUN, Wenyuan; SUN, Jie; LI, Guangguang; WANG, Lining; GUO, Yang. Efficacy and safety of duloxetine in chronic musculoskeletal pain: a systematic



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 394, 2023. DOI: 10.1186/s12891-023-06488-6.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A. Bula do medicamento Bissulfato de Clopidogrel 75 mg: comprimidos revestidos. São Paulo - SP, 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>.

PARREIRA, Elsa. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. **Sinapse**, [S. l.], v. 21, n. supplement 1, p. 3–100, 2021. DOI: 10.46531/sinapse/GU/200048/2021.

Prevention of Migraine. **JAMA**, [S. l.], v. 317, n. 21, p. 2230–2231, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.1680.

WANG, Fengzhi; WANG, Jiaoqi; CAO, Yumeng; XU, Zhongxin. Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, [S. l.], v. 45, n. 5, p. 323–330, 2020. DOI: 10.1136/rapm-2019-101207.

WANG, Yongjun et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 369, n. 1, p. 11–19, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.

Rio de Janeiro, 15/11/2025.

Alessandra de Souza

CRF-RJ 11335

Mat. 999812351

alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

