

Nota Técnica 20032

Data de criação: 22/10/2020 11:27:38

Data de conclusão: 22/10/2020 11:29:53

Paciente

Idade:

33 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Ilópolis/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Lajeado

Diagnóstico

Diagnóstico:

F32.2 Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos e ansiedade generalizada; F 41.1 Ansiedade generalizada.

CID:

F32.2 - Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Cloridrato de venlafaxina 150mg para tomar 1 cp duas vezes ao dia.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina [\(27\)](#).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Laboratório:

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Marca Comercial:

SENSATE LP

Apresentação:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA 150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS TRANS X 30

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

64,80

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Dose Diária Recomendada:

300mg/dia (2cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A venlafaxina é um antidepressivo cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina; com isso, tem-se aumento dos seus níveis nas sinapses (local de contato entre neurônios, onde ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula para outra) [\(28\)](#). As ações serotoninérgicas da venlafaxina, como redução da ansiedade, são observadas em doses baixas, já suas ações noradrenérgicas, como aumento da eficácia antidepressiva, aparecem à medida que se eleva a dose [\(29\)](#). A venlafaxina é indicada no tratamento do TDM e de diversos transtornos de ansiedade, como o TAG, mas também o transtorno de ansiedade social ou fobia social e o transtorno do pânico.

Meta-análise de ensaios clínicos randomizados buscou comparar especificamente a eficácia e tolerabilidade da venlafaxina com, principalmente, fluoxetina (18 estudos) e paroxetina (8 estudos) [\(30\)](#). Para isso foram incluídos 31 estudos, somando 656 pacientes com diagnóstico de TDM grave. Constatou-se que a remissão dos sintomas, avaliada pela Escala de Depressão de Hamilton, ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com venlafaxina (OR=1,6, 95%IC 1,1-2,2). Não se considerou eventos adversos. Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos [\(31\)](#). Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e, por fim, venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de

tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetine, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a sertralina (medicamento disponível pelo SUS) com a venlafaxina, foram encontrados 5 ensaios clínicos randomizados, somando 611 pacientes. A sertralina mostrou-se igualmente eficaz (OR=1,15, 95%IC 0,78-1,69) e discretamente superior em tolerabilidade (OR=1,78, 95%IC 0,75-4,18). Nessa linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) recomenda, na escolha do antidepressivo, considerar o risco elevado de overdose da venlafaxina se utilizada em, por exemplo, tentativas de suicídio, bem como o risco aumentado de interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos [\(32\)](#).

Revisão sistemática avaliando a eficácia da venlafaxina no tratamento de TAG incluiu ensaios clínicos randomizados comparando venlafaxina com placebo [\(28\)](#). Os desfechos principais foram resposta ao tratamento, que consiste na redução de mais da metade dos sintomas, e remissão. Ambos desfechos foram avaliados por meio de escalas específicas, entre elas a escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A). Foram incluídos 14 estudos com duração de 6 (1 estudo), 8 (10 estudos) e 10 semanas (3 estudos). As doses de venlafaxina foram de 75, 150 ou 225 mg/dia. Os estudos incluídos apresentaram, em sua maioria, baixo risco de viés. A venlafaxina foi significativamente mais eficaz que do placebo na resposta (OR=1,83, IC95% 1,58-2,12; P<0,00001) e na remissão (OR=2,55, IC95% 1,36-4,78; P=0,003) dos sintomas de TAG. Houve, contudo, maior frequência de eventos adversos, como náusea, boca seca, tontura, insônia, sonolência e dor de cabeça. Dessa forma, a interrupção do tratamento em função de eventos adversos foi significativamente superior no grupo manejado com venlafaxina em comparação com o grupo utilizando placebo (OR=2,80, IC95% 2,21-3,54; P<0,00001).

A fim de justificar a prescrição de venlafaxina ao caso em tela, deve-se comprovar sua superioridade, no que tange eficácia e tolerabilidade, em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS, como a sertralina. Nessa linha, revisão sistemática buscou comparar a eficácia de antidepressivos no tratamento de transtornos de ansiedade [\(34\)](#). Foram incluídos 57 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo, totalizando 16.056 participantes. Não foi encontrada diferença de eficácia entre os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (entre eles, a sertralina e a fluoxetina) e os inibidores da recaptção de serotonina e de noradrenalina (como a venlafaxina). Ademais, ambas classes de medicações exibiram risco similar de descontinuação associada a eventos adversos. Tal resultado assemelha-se ao encontrado no tratamento de TDM [\(31,35\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há

múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de Transtorno Depressivo Maior associado a Transtorno de Ansiedade Generalizada (13,14,25). Dentre elas, diversas disponibilizadas pelo SUS. O caso em tela, portanto, não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS.

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. Arch Gen 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. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157\(2\):229–33.](#)
- [5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
- [6. Costa CO da, Branco JC, Vieira IS, Souza LD de M, Silva RA da. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. J Bras Psiquiatr. 2019;68\(2\):92–100.](#)
- [7. Machado MB, Ignácio ZM, Jornada LK, Réus GZ, Abelaira HM, Arent CO, et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. J Bras Psiquiatr. 2016;65\(1\):28–35.](#)
- [8. Hay S. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390\(10100\).](#)
- [9. Konnopka A, König H. Economic burden of anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics. 2020;1–13.](#)
- [10. Stein MB, Sareen J. Generalized anxiety disorder. N Engl J Med. 2015;373\(21\):2059–68.](#)
- [11. Baldwin D, Stein M, Hermann R. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [12. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik S-L, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. Arch Intern Med. 2006;166\(19\):2109–16.](#)
- [13. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012;16\(2\):77–84.](#)
- [14. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14\(S1\):S1.](#)
- [15. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. Expert Opin Pharmacother. 2015;16\(11\):1669–81.](#)
- [16. Kapczinski FP, Souza J dos S, Cunha ABM da, Schmitt RL de S. Antidepressants for](#)

- [generalized anxiety disorder \(GAD\). Cochrane Database Syst Rev Chichester N 3 2016 CD003592 2 P. 2016;](#)
17. [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.](#)
 18. [Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(2\).](#)
 19. [Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;\(7\).](#)
 20. [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. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24\(3\):177–90.](#)
 21. [Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147\(1–3\):451–4.](#)
 22. [Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;\(12\).](#)
 23. [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.](#)
 24. [Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;\(1\).](#)
 25. [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. Can J Psychiatry. 2016;61\(9\):540–60.](#)
 26. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
 27. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. \[Internet\]. 2016. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf\)](#)
 28. [Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12\(10\):e0185865.](#)
 29. [Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irmislar. 2014;](#)
 30. [Schmitt AB, Bauer M, Volz H-P, Moeller H-J, Jiang Q, Ninan PT, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;259\(6\):329–39.](#)
 31. [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.](#)
 32. [National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management \[Internet\]. 2009. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>](#)
 33. [National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](#)
 34. [Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose–response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. Depress](#)

[Anxiety. 2019;36\(3\):198–212.](#)

[35. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. Curr Med Res Opin. 2006;22\(9\):1825–37.](#)

[36. Ophuis RH, Lokkerbol J, Heemskerk SC, van Balkom AJ, Hiligsmann M, Evers SM. Cost-effectiveness of interventions for treating anxiety disorders: A systematic review. J Affect Disord. 2017;210:1–13.](#)

[37. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. \[Internet\]. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/>](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora, conforme consta em laudo médico, possui diagnóstico de de transtorno depressivo maior (TDM), sem sintomas psicóticos, e de transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O diagnóstico de transtorno depressivo grave deu-se em novembro de 2019 durante internação psiquiátrica por tentativa de suicídio. Fez uso prévio de fluoxetina 20mg/dia e amitriptilina 75mg/dia, sem resposta. Não está claro no processo, preenchido por médico diferente do prescritor, a indicação da venlafaxina (para alívio dos sintomas de TDM e/ou de TAG). Em função da dificuldade de acessar o médico prescritor, optou-se por avaliar a prescrição de venlafaxina para ambas situações, ou seja, no tratamento de TDM e de TAG.

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que 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). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios, como descrito no caso em tela. 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 (5).

No Brasil, o TAG é bastante prevalente, acometendo cerca de 14% da população em geral (6) e 22% dos idosos (7). Nessa linha, estima-se que, globalmente, 275 milhões de pessoas são afetados por transtornos de ansiedade, resultando em aproximadamente 26 milhões de anos vividos com incapacidade (8). Tem-se, portanto, elevado impacto econômico (9). O TAG caracteriza-se pela combinação de medo e preocupação excessivos, de difícil controle, causando importante prejuízo no funcionamento individual (10,11). A preocupação apresenta-se de forma multifocal, envolvendo inúmeros aspectos da vida - por exemplo, finanças, relações interpessoais, saúde e futuro. Sintomas físicos inespecíficos, como dor e alterações em trato gastrointestinal, também podem estar presentes. Trata-se de uma doença crônica

cujos primeiros sintomas usualmente aparecem no início da vida adulta (10). Ao longo de suas vidas, sabe-se que pacientes com diagnóstico de TAG possuem risco aumentado para desenvolver comorbidades clínicas (asma, síndrome do intestino irritável, entre outras) e psiquiátricas (transtorno depressivo maior, abuso de substâncias, entre outros) (12).

Para o tratamento de TAG, diretrizes internacionais recomendam associação de mudanças de estilo de vida (atividades físicas e higiene do sono), psicoterapia e estratégias farmacológicas (13,14). Como primeira linha de tratamento, utilizam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (entre eles, a sertralina, disponibilizada no componente especial da assistência farmacêutica do estado) ou os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) (incluindo a venlafaxina). Após seis semanas de uso de dose otimizada, apenas entre 30 e 50% dos pacientes apresentam resposta ao tratamento inicial com ISRS ou com IRSN (15,16). Há, contudo, evidências sugerindo que antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina e a imipramina, disponibilizadas pelo SUS) apresentam eficácia similar aos ISRS e IRSN no manejo de TAG (16). Em função de seu perfil de segurança, diretriz internacional sugere antidepressivos tricíclicos como segunda linha de tratamento (14). Situação similar ocorre com benzodiazepínicos (entre eles, o clonazepam e o diazepam, ambos disponibilizados pelo SUS), também recomendados como segunda linha de tratamento de TAG por seu perfil de toxicidade.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (17). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (18), citalopram (19), duloxetina (20), escitalopram (18), imipramina (21), mirtazapina (22), paroxetina (23), sertralina (24), 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 (25). Em caso de comorbidade entre TAG e TDM, recomenda-se utilizar medicação com eficácia comprovada no manejo de ambos transtornos. Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento tanto de TDM quanto de TAG estão disponíveis pelo SUS (sertralina, fluoxetina) (25).

Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo. Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose se dentro dos limites terapêuticos. No caso em tela, indica-se em prescrição médica utilização prévia de fluoxetina 20mg/dia e de amitriptilina 75mg/dia sem resposta. Não consta tempo de uso e não se justifica a opção por trocar de medicação ao invés de ajustar a dose. Tendo em vista que a dose terapêutica de fluoxetina está entre 20 e 60 mg/dia e de amitriptilina está entre 75 e 300 mg/dia, haveria possibilidade de aumento de dose (25,26).