

Nota Técnica 26303

Data de criação: 04/02/2021 11:15:01

Data de conclusão: 04/02/2021 11:18:00

Paciente

Idade:

35 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

F33 Transtorno depressivo recorrente e F20 Esquizofrenia.

CID:

F33 - Transtorno depressivo recorrente

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

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

MIRTAZAPINA

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Mirtazapina 30mg três caixas, 3 comprimidos à noite.

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:

MIRTAZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina2 [\(23\)](#).

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:

MIRTAZAPINA

Laboratório:

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:

RAZAPINA

Apresentação:

MIRTAZAPINA 45 MG COM ORODISP CT BL AL AL X 28

Preço de Fábrica:

-
Preço Máximo de Venda ao Governo:

101,25

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

MIRTAZAPINA

Dose Diária Recomendada:

90mg/dia

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:

MIRTAZAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Mirtazapina foi o primeiro antidepressivo atípico lançado no mercado [\(22\)](#). Denomina-se de atípico justamente por apresentar perfil diferenciado dos demais antidepressivos: possui ação dupla, ou seja, sobre receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos. Atualmente, é indicada exclusivamente no tratamento de TDM, quando se recomendam doses de 30 a 60 mg ao dia. Helfer e colaboradores (2016) realizaram meta-análise de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e segurança do uso de antidepressivos em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia [\(24\)](#). Oitenta e dois estudos, totalizando 3.608 pacientes, foram incluídos. Os estudos, em geral, englobaram pequeno número amostral (mediana de 40) e apresentaram curta duração (mediana de oito semanas). O acréscimo de antidepressivos a antipsicóticos mostrou eficácia superior a placebo ou a nenhum tratamento adjuvante no controle de sintomas depressivos (42 estudos, 1.849 participantes, SMD= -0,25, IC95%= -0,38 a -0,12; NNT= 9, IC95%= 7 a 29). Eventos adversos, contudo, foram mais frequentes nos pacientes utilizando a combinação de antidepressivos e antipsicóticos. Entre eles, dor abdominal (RR= 1,82, IC95%= 1,02 a 3,26; NNH= 6, IC95%= 6 a 100), constipação (RR= 1,70, IC95%= 1,02 a 2,86; NNH= 20, IC95%= 9 a 50), tontura (RR= 1,82, IC95%= 1,09 a 3,05; NNH= 20, IC95%= 12 a 100) e boca seca (RR= 1,43, IC95%= 1,03 a 1,96; NNH=17, IC95%= 8 a 50). Ademais, os autores realizaram análise de subgrupos, comparando diferentes antidepressivos, bem como diferentes classes de antidepressivos. Todos os antidepressivos demonstraram-se eficazes no controle de sintomas depressivos. Contudo, a trazodona (um ensaio, 60 participantes, SMD= -0,98,

IC95%= -1,51 a -0,44), a duloxetina (um ensaio, 40 participantes, SMD= -0,80, IC 95%= -1,45 a -0,16), a sertralina (quatro ensaios, 205 participantes, SMD= -0,51, IC95%= -0,91 a -0,12) e a amitriptilina (quatro ensaios, 138 participantes, SMD= -0,34, IC95% = -0,68 a 0,00) mostraram-se superiores aos demais fármacos analisados (entre eles, destaca-se bupropiona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e, em uso pelo caso em tela, mirtazapina).

Perry e colaboradores (2018) realizaram revisão sistemática acerca do uso de mirtazapina como tratamento adjuvante de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (25). Foram encontrados nove ensaios clínicos randomizados, totalizando 310 participantes, classificados como de baixa qualidade metodológica. Todos os estudos compararam mirtazapina com placebo. Apenas três estudos incluíram pacientes com diagnóstico de TDM associado à esquizofrenia. Constatou-se mudança clinicamente importante no estado mental geral (dois estudos, 77 participantes, RR= 0,69, IC95%= 0,51 a 0,92) às custas de ganho de peso (4 estudos, 127 participantes, RR= 3,19, IC95%= 1,17 a 8,65) e sedação (sete estudos, 223 participantes, RR= 1,64, IC95%= 1,01 a 2,68).

Até o momento, não foram publicadas comparações diretas entre diferentes antidepressivos para tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e TDM (5).

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 exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TDM em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com eficácia e tolerabilidade comparáveis à mirtazapina. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. O caso em tela, portanto, não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Por fim, a dose prescrita ao caso em tela excede o máximo sugerido em bula. Trata-se, portanto, de uma prescrição off label (ou seja, foge à indicação homologada do fármaco).

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. 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.](#)
- [2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30\(1\):67–76.](#)
- [3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

4. Fischer B, Buchanan R. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis. [UptoDate. 2020.](#)
5. Samuel G Siris, Raphael J Braga. Depression in schizophrenia. 2020.
6. Hausmann A, Fleischhacker W. Differential diagnosis of depressed mood in patients with schizophrenia: a diagnostic algorithm based on a review. [Acta Psychiatr Scand. 2002;106\(2\):83–96.](#)
7. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? [Schizophr Bull. 2017;43\(2\):240–4.](#)
8. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. [Schizophr Res. 2007;90\(1–3\):186–97.](#)
9. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Deeks JJ. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. [Br J Psychiatry. 2005;187\(1\):9–20.](#)
10. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
11. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. [Am J Psychiatry. 2020;177\(9\):868–72.](#)
12. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. [Can J Psychiatry. 2017;62\(9\):604–16.](#)
13. 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.](#)
14. 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;\(2\).](#)
15. 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;\(7\).](#)
16. 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.](#)
17. 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.](#)
18. 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;\(12\).](#)
19. 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.](#)
20. 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;\(1\).](#)
21. 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.](#)
22. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
23. 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

24. Helfer B, Samara MT, Huhn M, Klupp E, Leucht C, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(9):876–86.

25. Perry LA, Ramson D, Stricklin S. Mirtazapine adjunct for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5).

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Em laudo médico de junho de 2016 (Evento 1, INIC1, Página 23), consta o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) e de Esquizofrenia, ratificado por laudo recente de outubro de 2020 (Evento 28, ATESTMED2, Página 1). Em outubro de 2016, outro laudo médico (Evento 1, ANEXOSPET2, Páginas 22) reporta efeitos colaterais ao uso diário de paliperidona. Prescreve-se, então, asenapina. Logo em seguida, em novembro de 2016, substitui-se asenapina por aripiprazol (Evento 1, ANEXOSPET2, Páginas 59). Ademais, refere-se diagnóstico de esquizofrenia refratária a múltiplos tratamentos do SUS (não especificados). Em junho de 2017, laudo médico solicita o acréscimo de paliperidona (Evento 1, ANEXOSPET3, Página 61). Em julho de 2017, suspende-se o aripiprazol em decorrência de efeito adverso acatisia (Evento 1, ANEXOSPET3, Página 90). O caso em tela, permanece, desde então, com os fármacos 1- venlafaxina 300 mg/dia, 2- mirtazapina 90 mg/dia e 3- paliperidona 3 mg/dia, pleiteados em processo.

A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e com maior impacto econômico (1). Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes (2). Caracteriza-se por sintomas positivos, como alucinações ou delírios; por discurso desorganizado; por sintomas negativos, como afeto embotado ou incongruências nas respostas emocionais; e por deficiências na cognição, incluindo atenção, memória e funções executivas (3). Tem-se, portanto, importantes prejuízos no funcionamento social e ocupacional.

Os primeiros sintomas normalmente aparecem durante a adolescência e início da vida adulta: entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres (3). É bastante comum a ocorrência de psicopatologias associadas, como ansiedade, uso de substâncias e TDM (4). De fato, ao longo de suas vidas, cerca de um quarto dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia receberão diagnóstico comórbido de TDM (5).

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 (3). Tendo em vista que alguns sintomas de esquizofrenia sobrepõem-se a sintomatologia depressiva, o diagnóstico de TDM torna-se especialmente complexo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (5–7).

Quando comórbida à esquizofrenia, o TDM tende a agravar o prognóstico do paciente, aumentando o número de internações psiquiátricas, prolongando a duração das

hospitalizações e reduzindo a resposta a intervenções psicofarmacológicas (8). Consequentemente, há associação com maiores taxas de tentativa e de óbito por suicídio (9). Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia (10). Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina. Diretrizes nacional e internacionais indicam que todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de preferência (10–12). Em caso de falha terapêutica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico. Diante da refratariedade a pelo menos dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina. Para o manejo de TDM comórbido à esquizofrenia, antidepressivos podem ser utilizados como adjuvantes aos fármacos antipsicóticos (5). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (13). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (14), citalopram (15), duloxetina (16), escitalopram (14), imipramina (17), mirtazapina (18), paroxetina (19), sertralina (20), 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 (21). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (21). 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, referiu-se em prescrição médica a utilização prévia de fluoxetina 80 mg/dia, excedendo a dose máxima diária, sem resposta terapêutica. Não consta, contudo, doses e tempo de uso dos fármacos imipramina e amitriptilina (21,22).