Nota Técnica 55149

Data de conclusão: 21/11/2021 21:16:08

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 55149

CID: F02.3 - Demência na doença de Parkinson

Diagnóstico: Demência na doença de Parkinson

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MIRTAZAPINA

Via de administração: VO

Posologia: mirtazapina 30mg uso contínuo 1 cp à noite

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há múltiplas alternativas previstas em PCDT (1). Entre elas, levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, biperideno estão disponíveis no Componente Básico, enquanto que bromocriptina, amantadina, pramipexol, triexifenidil, selegilina, tolcapona, entacapona e rasagilina estão disponíveis no Componente Especializado da Farmácia do Estado especificamente para tratamento de DP.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: RAZAPINA, MENELAT, MENELAT ODT, ZAPSY.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 77,13

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Mirtazapina foi o primeiro antidepressivo atípico lançado no mercado (8). 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 transtorno depressivo maior, quando se recomendam doses de 30 a 60 mg ao dia.
Em busca realizada em 27 de setembro de 2021, na plataforma de dados PubMed com as palavras-chave (Parkinson's) AND (mirtazapine), não foram encontrados estudos acerca da utilização de mirtazapina para alívio dos sintomas característicos da DP, mas sim para tratamento de transtorno depressivo associado à DP. Por esse motivo, optou-se por avaliar sua eficácia nesse contexto.
Foi identificada uma revisão da literatura acerca do tratamento antidepressivo na DP (9). Nela, destacou-se a elevada prevalência de manifestações clínicas não-motoras, como ansiedade (56%), insônia (37%) e depressão (22,5%) em pacientes com diagnóstico de DP. No contexto de DP, a depressão piora o funcionamento do paciente, agravando o curso da doença e culminando com aumento da mortalidade. Trata-se de um diagnóstico complexo, dada a sobreposição de sintomas de depressão com sintomas de DP, como cansaço, alterações de sono, perda de interesse e dificuldade de concentração. Para tratamento, sugeriu-se uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a sertralina, disponível no SUS. Nessa linha, a Associação Americana de Neurologia reforça a escassez de evidências disponíveis embasando o tratamento antidepressivo na DP (10,11).
Uma revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane, publicada em 2011, comparou a mirtazapina a outros antidepressivos no tratamento de depressão (12). Foram incluídos 29 ensaios clínicos randomizados, totalizando 4.974 participantes. O tempo de seguimento foi de, em média, seis semanas. Mirtazapina mostrou-se igualmente eficaz a antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina, disponível pelo SUS) (10 ensaios, n=1.553) após duas semanas de uso (odds ratio de 0,85 com intervalo de confiança de 95% de 0,64 a 1,13) e depois de seis a 12 semanas de tratamento (OR= 0,89, IC95%= 0,72 a 1,10). Contudo, quando comparada a antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como a fluoxetina e a sertralina, disponíveis no SUS) (12 ensaios, n=2.626), a mirtazapina apresentou eficácia superior em duas semanas (OR=1,57, IC95%= 1,30 a 1,88) e, novamente, entre seis e 12 semanas (OR= 1,19, IC95%= 1,01 a 1,39). A eficácia foi avaliada pela resposta ao tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas depressivos, mesurados por escalas específicas. Trata-se de eficácia discretamente superior, cujo impacto clínico é incerto. A mirtazapina foi mais comumente associada a ganho de peso e aumento de apetite (11 estudos; OR= 4,23, IC95%= 2,93 a 6,11; P<0,00001), mas menos a náuseas ou vômitos, do que os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Tal comparação não foi realizada com antidepressivos tricíclicos por dados insuficientes.

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise em rede, realizada pelo governo canadense e publicada em 2020, comparou 21 diferentes antidepressivos no tratamento agudo de adultos com transtorno depressivo maior (13). Foram encontrados 522 ensaios clínicos randomizados, englobando 116.447 participantes. O desfecho principal foi, novamente, resposta ao tratamento. A mirtazapina mostrou-se igualmente eficaz à amitriptilina e à sertralina, mas superior à fluoxetina (OR= 0,78, IC95%= 0,64 a 0,94). Constatou-se que as diferenças de eficácia e tolerabilidade entre antidepressivos são discretas e, provavelmente, irrelevantes na clínica.
É digno de nota que a mirtazapina foi associada a desordens do movimento, como acatisia, distonia, discinesia, síndrome das pernas inquietas e, raramente, parkinsonismo (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado em pacientes com DP. Em pacientes com transtorno depressivo, sem comorbidade neurológica, verificou-se redução de sintomas depressivos sem diferenças clinicamente significativas às alternativas disponíveis pelo SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível é insuficiente para embasar a prescrição de mirtazapina no tratamento de depressão no contexto de DP. Ou seja, não há garantia nem de eficácia nem de segurança da tecnologia pleiteada no tratamento da condição clínica da parte autora.
Para tratamento de transtorno depressivo, há múltiplas alternativas medicamentosas 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.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/PCDT_Doen%C3%A7a_de_Parkinson_31_10_2017.pdf
2. Kelvin L Chou. Clinical manifestations of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Joseph Jankovic. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponívelem:https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
4. David Oliver, Simone Veronese. Palliative approach to Parkinson disease and parkinsonian

disorders. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/palliative-approach-to-parkinson-disease-and-parkinsonian-disorders?search=Parkinson%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Vaughan CG, Reich SG, Fishman PS, et al. The evolution of disability in Parkinson disease. Mov Disord. 2008;23(6):790–6.
6. Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Mov Disord. 2014;29(13):1615–22.
7. Meredith A Spindler, Daniel Tarsy. Initial pharmacologic treatment of Parkinson disease. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-pharmacologic-treatment-of-parkinson-disease/print?search=Parkinson&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. Costa FH de R, Rosso ALZ, Maultasch H, Nicaretta DH, Vincent MB. Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(8):617–20.
10. Miyasaki J, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66(7):996–1002.
11. Lana Chahine, Daniel Tarsy. Management of nonmotor symptoms in Parkinson disease. [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-nonmotor-symptoms-in-parkinson-disease?search=parkinson%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. 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).
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Major Depressive Disorder – Focused Critical Appraisal of a Network Meta-Analysis. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/major-depressive-disorder-focused-critical-appraisal-network-meta-analysis
14. Rissardo JP, Caprara ALF. Mirtazapine-associated movement disorders: A literature review. Tzu-Chi Med J. 2020;32(4):318.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED14, Página 1), o caso em tela, com 57 anos de idade, possui diagnóstico de demência na doença de Parkinson e de doença de Parkinson. Encontra-se em uso de fluoxetina 60 mg/dia, de mirtazapina 30 mg/dia, de biperideno 6 mg/dia, de clorpromazina 100 mg/dia e de levodopa+carbidopa 750+75 mg/dia. Previamente, utilizou amitriptilina, sem resposta satisfatória. Pleiteia em processo o medicamento mirtazapina com a finalidade de "melhora dos tremores e da autonomia".
A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa incurável, que acomete entre 100 e 200 pessoas a cada 100.000 habitantes com mais de 40 anos de idade (1,2). A DP é causada pela morte de neurônios dopaminérgicos, localizados em estruturas cerebrais específicas (denominadas de sistema extrapiramidal) (3). Inicialmente, pensava-se que a DP era basicamente uma doença motora. Atualmente, é reconhecida como uma patologia complexa com ampla gama de manifestações não-motoras. Suas principais manifestações

clínicas são tremor, bradicinesia (lentificação dos movimentos voluntários), rigidez e instabilidade postural. Dentre as manifestações clínicas não-motoras, destaca-se disfunção cognitiva e demência, alucinações, transtornos do humor e distúrbios do sono.

A progressão da DP é variável e não há sinais ou sintomas capazes de predizer com precisão o curso da doença (2,4). No entanto, sabe-se que alguns eventos, como dificuldade para engolir, deterioração cognitiva, infecções de repetição e perda de peso, são indicativos de terminalidade. Estudo observacional, incluindo 618 participantes com diagnóstico de DP, verificou que a incapacidade (definida pela dificuldade em realizar atividades diárias de forma independente), em geral, ocorre entre três e sete anos após o início da DP (5). Nessa linha, a DP acarreta em aumento de mortalidade com sobrevida média, depois do diagnóstico, variando de seis a 22 anos (6).

O objetivo do tratamento é reduzir a progressão da doença e controlar os seus sintomas (1,7). Infelizmente, atualmente, não há fármacos capazes de mudar o curso da doença. Estão disponíveis, portanto, apenas tratamentos sintomáticos. Para tratamento de sintomas leves, que não acarretem em prejuízo funcional, recomenda-se avaliar individualmente custo-benefício e, quando o paciente desejar, é possível utilizar inibidores da MAO-B, amantadina ou anticolinérgicos. Diante de prejuízo funcional, tanto levodopa quanto os agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados (como pramipexol e ropinirol). Para pacientes com DP em estágio avançado, já em uso de levodopa, há possibilidade de combinação com outros fármacos antiparkinsonianos. Por exemplo, bromocriptina, cabergolina, pramipexol, entacapona e tolcapona. Caso o tratamento medicamentoso seja insuficiente, a cirurgia de implante de estimulador cerebral profundo (do inglês, deep brain stimulation) deve ser considerada.