

Nota Técnica 59253

Data de conclusão: 20/12/2021 19:58:52

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 59253

CID: F25.0 - Transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco

Diagnóstico: Transtorno Esquizoafetivo

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: VENLAFAXINA

Via de administração: VO

Posologia: venlafaxina 75 mg/dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: VENLAFAXINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VENLAFAXINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 49,61

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VENLAFAXINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: 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) (15). 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 (16). A venlafaxina é indicada no tratamento do transtorno depressivo maior e de diversos transtornos de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada, mas também o transtorno de ansiedade social ou fobia social e o transtorno do pânico.

Em 17 de março de 2021, realizou-se busca no banco de dados PubMed com os marcadores "Schizoaffective Disorder" and "venlafaxine", não foram encontrados estudos avaliando o uso de venlafaxina no manejo de episódios depressivos em pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Optou-se, então, por investigar o uso da tecnologia pleiteada em pacientes com comorbidade entre Transtorno Depressivo Maior (TDM) e Esquizofrenia, combinação que guarda similaridades com o Transtorno Esquizoafetivo (2).

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 (17). 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 (bupropiona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e mirtazapina).

Até o momento, não foram publicadas comparações diretas entre diferentes antidepressivos para tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e TDM (18). De forma que não está claro se há diferenças significativas entre os vários agentes disponíveis. Em acréscimo, para a presente nota técnica não foram encontrados estudos avaliando a venlafaxina nesse contexto específico.

Acerca da prescrição de venlafaxina no tratamento de TDM sem comorbidades psiquiátricas, tem-se revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que comparou

eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos (19). A eficácia foi avaliada pelas taxas de resposta ao medicamento - ou seja, pela proporção de pacientes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 50% da pontuação inicial em escalas que avaliam sintomatologia, como a Escala de Depressão de Hamilton. 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 duloxetina, 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. Não houve diferença em eficácia (OR=1,15, 95%IC 0,78-1,69) e em tolerabilidade (OR=1,78, 95%IC 0,75-4,18) entre a venlafaxina e a sertralina. 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 (20).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução de sintomas depressivos

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

Conclusão

Tecnologia: VENLAFAXINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de sintomas depressivos com eficácia e tolerabilidade comparáveis à venlafaxina. Dentre elas, há opções disponibilizadas pelo SUS que ainda não foram utilizadas. O caso em tela, portanto, não esgotou as opções medicamentosas disponíveis

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
[2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo \[Internet\]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>](#)
[3. Tondo L, Vázquez G, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, et al. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. Acta Psychiatr Scand. 2016;133\(1\):34–43.](#)
[4. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2004;](#)

5. [Essali A, Haasan NA, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(1\).](#)
6. [Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001;158\(4\):518–26.](#)
7. [Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;\(2\).](#)
8. [Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32\(4\):715–23.](#)
9. [Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(3\).](#)
10. [Oh WK, Miao R, Vekeman F, Sung J, Cheng WY, Gauthier-Loiselle M, et al. Real-world characteristics and outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy versus androgen receptor-targeted therapy after failure of first-line androgen receptor-targeted therapy in the community setting. Clin Genitourin Cancer. 2018;16\(1\):50–7.](#)
11. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia \[Internet\]. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalmitatoDePaliperidona-final.pdf>](#)
12. [Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2000;](#)
13. [Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs. 2012;26\(5\):403–20.](#)
14. [Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca P-M. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? Nord J Psychiatry. 2014;68\(4\):227–35.](#)
15. [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.](#)
16. [Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;](#)
17. [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.](#)
18. [Samuel G Siris, Raphael J Braga. Depression in schizophrenia. 2020.](#)
19. [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.](#)
20. [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>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Após contato com o prescritor, verificou-se que a parte autora possui

diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave, com sintomas psicóticos. Possui múltiplas internações prévias. Faz uso de quetiapina 125 mg/dia, venlafaxina 75 mg/dia e diazepam 10 mg/dia. Nesse contexto, pleiteia-se a venlafaxina.

O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população em geral (1,2). Trata-se de uma entidade nosológica controversa por compartilhar inúmeras características com Esquizofrenia e com Transtornos de Humor (3). De fato, muitos estudos acerca da Esquizofrenia também englobam pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo (2). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo pressupõe a ocorrência simultânea de sintomas tanto para o diagnóstico de Esquizofrenia e quanto para diagnóstico de Transtorno de Humor sem, contudo, exibir critérios o bastante para se estabelecer diagnóstico nem de Esquizofrenia nem de Transtorno de Humor (4). Em contraste, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno Esquizoafetivo caracteriza-se pela ocorrência de episódios de mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia (como psicose), antecédidos ou seguidos de, pelo menos, duas semanas de delírios ou de alucinações sem sintomas proeminentes de humor (1). Embora guarde importantes semelhanças com a Esquizofrenia, no Transtorno Esquizoafetivo os sintomas tendem a ser menos graves e menos persistentes, acarretando em menor impacto no funcionamento social do paciente (2). Ainda assim, para pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, o risco de suicídio ao longo da vida é de 5%.

Divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo ratifica que agentes antipsicóticos, associados ou não a estabilizadores de humor, são medicamentos de primeira linha no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo (2). Em caso de falha terapêutica, sugere-se segunda tentativa com outro antipsicótico. Na refratariedade de dois antipsicóticos, recomenda-se o uso de clozapina. Em estudos comparativos entre antipsicóticos, clozapina apresentou superioridade evidente (5–10). Ainda em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, coloca-se que na impossibilidade de adequada adesão à medicação de uso oral, pode-se trocar para fármaco injetável de uso mensal: o decanoato de haloperidol (11). O uso de antipsicóticos injetáveis objetiva facilitar adesão ao tratamento medicamentoso. Estima-se que entre 10 e 60% de pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo não utilizam adequadamente o tratamento prescrito (12). A irregularidade no uso de medicamentos aumenta risco de recaídas, de suicídio e de internações (12,13). De fato, a troca de medicamentos de uso diário para uso mensal – ou seja, de uso oral para uso injetável – foi associada a menor número de recaídas e de internações (13,14).