Nota Técnica 61792

Data de conclusão: 25/01/2022 01:18:45

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Rosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Rosa

Tecnologia 61792

CID: F25.1 - Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo

Diagnóstico: Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo

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: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Via de administração: VO

Posologia: succinato de desvenlafaxina 100 mg 2cp ao dia

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: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina (17). Ademais, para o tratamento de Transtorno Esquizoafetivo, PCDT recomenda os fármacos risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clozapina, clorpromazina, haloperidol e decanoato de haloperidol (2).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 179,10

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A desvenlafaxina é o principal metabólito ativo da venlafaxina, 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) (18). 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 (19). 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 contrapartida, conforme consta em bula, a desvenlafaxina é indicada exclusivamente no tratamento de Transtorno Depressivo Maior.

Em busca realizada no banco de dados PubMed, em 4 de Julho de 2021, com as palavras-chave (schizoaffective) AND (desvenlafaxine) não foram encontrados estudos. Expandiu-se, então, a busca para (schizoaffective) AND (antidepressant). Novamente, não foram encontrados estudos de qualidade (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises) acerca do uso de antidepressivos para o tratamento de Transtorno Esquizoafetivo. Nesse contexto de escassez de evidências, optou-se por generalizar estudos acerca da utilização de antidepressivos para o tratamento de episódios depressivos em pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia. É digno de nota que o PCDT de Transtorno Esquizoafetivo também revisou fármacos utilizados no tratamento da Esquizofrenia (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 (20). 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 mirtazapina). Não foram encontrados estudos envolvendo a desvenlafaxina; contudo, tanto a sertralina quanto a amitriptilina estão disponíveis no SUS.

Até o momento, não foram publicadas comparações diretas entre diferentes antidepressivos para tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e TDM (21), 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 desvenlafaxina no tratamento de Esquizofrenia nem de Transtorno Esquizoafetivo.

Acerca da prescrição de desvenlafaxina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior sem comorbidades psiquiátricas, DeMartinis e colaboradores (2007) avaliaram a eficácia de desvenlafaxina no tratamento de adultos com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior moderada a grave sem doença psiquiátrica comórbida (21). Pacientes ambulatoriais com idades entre 18 e 75 anos e com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior foram randomizados em quatro grupos: placebo (n=118), desvenlafaxina 100 mg (n=114), desvenlafaxina 200 mg (n=116) ou desvenlafaxina 400 mg (n=113). 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 (HAM-D). Após oito semanas de tratamento, os grupos em uso de desvenlafaxina 100 (escore na HAM-D= 12,75) e 400 mg (escore na HAM-D= 12,50) exibiram redução estatisticamente significativa dos sintomas depressivos, avaliados pela escala HAM-D, quando comparado a placebo (escore na HAM-D= 15,31, P=0,0038 e 0,0023 respectivamente). Com relação ao grupo em uso de 200 mg de desvenlafaxina, os autores especularam acerca da ocorrência de um resultado falso negativo. As taxas de remissão foram significativamente maiores para os pacientes manejados com desvenlafaxina 400 mg (32%) do que placebo (19%; P=0,035); contudo, para desvenlafaxina 100 mg (30%) e desvenlafaxina 200 mg (28%) a diferença não foi estatisticamente significativa (P=0,093 e P=0,126 respectivamente). É digno de nota que a taxa de remissão encontrada é inferior à observada com outros antidepressivos, como fluoxetina, sertralina, bupropiona e paroxetina (entre 63% e 47% comparada com placebo 51% e 36%; P<0,001) (22). Foram encontrados outros dois estudos comparando a desvenlafaxina com placebo, cujas taxas de remissão foram próximas às encontradas por DeMartinis e colaboradores (23–25).

Revisão sistemática seguida de metanálise avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia e tolerabilidade da desvenlafaxina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior (27). Apenas quatro ensaios compararam a eficácia da desvenlafaxina com outros antidepressivos. Com relação às taxas de remissão, a desvenlafaxina mostrou-se inferior a outros antidepressivos (venlafaxina, duloxetina e escitalopram) (RR=0,82, IC95%=0,71-0,95; P=0,009).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado para a condição da parte autora. Considerando-se, contudo, tratamento de episódio depressivo, espera-se resultado superior ao placebo, mas inferior às alternativas disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, sertralina, fluoxetina e amitriptilina

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

Conclusão

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não há evidência de qualidade para embasar a prescrição de desvenlafaxina no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo. Generalizando-se dados acerca do tratamento de episódios depressivos em pacientes com Transtorno Depressivo Maior e do tratamento de episódios depressivos em pacientes com Esquizofrenia verificou-se que a desvenlafaxina apresenta eficácia superior ao placebo, mas inferior às alternativas disponíveis pelo SUS, no alívio de sintomas depressivos.

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 P, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson T. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. 2001;
11. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3).
12. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(5).
13. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):0–0.
14. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. Schizophr Res. 2005;80(1):85–97.
15. Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3).
16. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant

use in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(2):343–54.
17. 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
18. 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.
19. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;
20. 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.
21. Samuel G Siris, Raphael J Braga. Depression in schizophrenia. 2020.
22. 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.
23. 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: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED4, Página 1), a parte autora, com 47 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Realizou tratamentos prévios e, atualmente, mesmo em uso de múltiplos fármacos, encontra-se sintomática. Está em uso de desvenlafaxina 200 mg/dia, lamotrigina 200 mg/dia, nortriptilina 75 mg/dia e clonazepam 2,5 mg/dia. Pleiteia, em processo, o fármaco desvenlafaxina para tratamento de Transtorno Esquizoafetivo.
O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população (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 mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia (como psicose), antecedidos ou seguidos de pelo menos duas semanas de delírios ou 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 (1). 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). Para tratamento de sintomas depressivos, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo revisou fármacos de ação não antipsicótica utilizados no tratamento da Esquizofrenia (2). Entre eles, valproato (11), carbamazepina (12), lítio (13), antidepressivos em geral (14,15) e de ação específica serotoninérgica (16). Constatou-se que a evidência disponível era insuficiente para a inclusão de tais fármacos no PCDT.