

Nota Técnica 70540

Data de conclusão: 30/03/2022 19:45:55

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Borja/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Unidade Avançada de Atendimento de São Borja

Tecnologia 70540-A

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudos médicos e laudos de exames laboratoriais.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EMPAGLIFLOZINA

Via de administração: VO

Posologia: empagliflozina 25 mg, 1 comprimido por dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: EMPAGLIFLOZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS tem como alternativas os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 152,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A empagliflozina tem seu mecanismo de ação a nível renal, inibindo a função do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), promovendo aumento da eliminação de sódio e glicose através da urina. Isso promove, em última análise, diminuição dos níveis séricos de glicose. Possui ainda efeito diurético, com redução da pressão arterial e perda de peso (2,5,8).

O grau de redução da HbA1c para esta classe farmacológica é de aproximadamente 1%, com eficácia semelhante entre os três representantes desta classe disponíveis no Brasil (empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina), seja em pacientes usando somente metformina ou em associação com outros medicamentos antidiabéticos, inclusive insulina (2,8,9).

O maior estudo que avaliou o uso da empagliflozina em pacientes com DM2 foi o estudo EMPAREG (10). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de não inferioridade, com objetivo principal de avaliar se a empagliflozina seria segura do ponto de vista cardiovascular. Este estudo faz parte de uma exigência regulatória da Food and Drug Administration (FDA), agência americana que regula a aprovação de medicamentos. Foram randomizados 7.020 pacientes com DM2 não controlado e com doença cardiovascular conhecida ou com alto risco para doença cardiovascular, para uso de empagliflozina (n=4.687) ou placebo (n=2.333). O desfecho primário foi um combinado de morte por causa cardiovascular, IAM ou AVC não fatal. Após acompanhamento médio de 3,1 anos, esse desfecho aconteceu em 490 pacientes usando empagliflozina (10,5%) e 282 dos pacientes usando placebo (12,1%), com razão de risco (RR) de 0,86 e intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,74 a 0,99. Esse resultado levou à conclusão de que a empagliflozina é segura do ponto de vista cardiovascular em pacientes com DM2 (não aumenta a incidência de doença cardiovascular) e pode reduzir em 14% esse desfecho combinado, com um número de pacientes necessário para tratar para reduzir um desfecho (NNT) de 63. Além disso, análises adicionais mostraram uma redução de 38% do risco de mortalidade (RR de 0,62; IC95% 0,49 a 0,77).

Algumas limitações deste estudo devem ser ressaltadas. Primeiro, trata-se de um estudo que avaliou a empagliflozina contra placebo em pacientes com DM2 não adequadamente controlados. Dessa forma, não é possível afirmar se o benefício observado no estudo seria mantido quando comparada com outro medicamento que também diminuísse os níveis de glicose (outra classe de antidiabético). Além disso, praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo (99%) apresentavam doença cardiovascular estabelecida, constituindo-se em um grupo de alto risco para novos eventos. Um terceiro ponto que fica evidente nos resultados é que os pacientes randomizados para o uso da empagliflozina atingiram níveis de glicose e pressão arterial mais baixos que os do grupo placebo, o que pode explicar, ao menos em parte, os benefícios observados com o uso do medicamento.

Dentre os efeitos adversos dessa classe farmacológica, os mais frequentes são o aumento de infecções genitais por fungos (candidíase vulvovaginal) e infecções urinárias, com incidência aproximada de 9%, geralmente não complicadas e com resolução com tratamento usual (antibióticos e/ou antifúngicos) (8). Há também aparente risco aumentado de amputações, principalmente para a canagliflozina (incidência rara, aproximadamente de 0,6%) (11,12) mas possivelmente para os outros dois fármacos desta classe (11). Não é comum a hipoglicemia

(queda acentuada da glicose) grave com esses medicamentos (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis séricos de HbA1c em cerca de 1% e diminuição dos eventos cardiovasculares, em comparação com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: EMPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da empagliflozina em pacientes com DM2 com níveis de HbA1c acima do alvo reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares quando comparada com placebo. Este efeito é mais importante em pacientes com mais de 65 anos e com doença cardiovascular conhecida, o que levou a CONITEC a incorporar essa classe de medicamentos no SUS somente para esta população. Há incerteza desse benefício quando comparado com outros fármacos que diminuem os níveis de glicose (incluindo aqueles disponíveis no SUS) e em pacientes sem doença cardiovascular.

Além disso, mesmo que se optasse pelo uso de um inibidor do SGLT2, não há estudos comparativos que demonstram a superioridade da empagliflozina à dapagliflozina, fármaco com recomendação da CONITEC para incorporação.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.](#)
 2. [Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. 2019. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
 3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
 4. [American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Diabetes Care. 2020 Jan;43\(Suppl 1\):S98–110.](#)
 5. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. EMPAGLIFLOZINA E DAPAGLIFLOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2. Março/2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_524_Empagliflozina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_FINAL.pdf)
 6. [Overview | Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/](https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/)
 7. [New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy – Science Report. Ottawa \(ON\): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.](#)
 8. [Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open \[Internet\]. 2012 Oct 18;2\(5\). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007](http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001007)

9. [Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014 Jul;37\(7\):1815–23.](#)
10. [Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373\(22\):2117–28.](#)
11. [Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20\(6\):1531–4.](#)
12. [Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377\(7\):644–57.](#)
13. [Overview | Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes | Guidance | NICE. Disponível em: : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta390>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portador de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doença renal crônica e doença cerebrovascular, esquizofrenia, transtorno depressivo maior, de quadro demencial não especificado e de Doença de Parkinson. Vem em uso de diversos medicamentos, dentre eles, metformina e empagliflozina para controle do diabetes melito tipo 2 (DM2). Esta nota técnica será sobre o pleito de empagliflozina.

O DM2 é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio - IAM, acidente vascular cerebral - AVC e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).

O tratamento do DM2 é baseado na dieta, atividade física e no uso de fármacos que diminuem os níveis séricos de glicose e, com isso, o risco das complicações da doença (1). Existem diferentes classes farmacológicas, com diferentes mecanismos de ação e eficácia na redução da glicemia que podem ser utilizadas no tratamento do DM2. As diretrizes brasileiras e americanas concordam que a metformina deve ser a primeira escolha para o tratamento do DM2 (2,4). Quando não é atingido o alvo de controle glicêmico com este medicamento devem ser levadas em conta diversas características do paciente para a escolha do próximo fármaco a ser utilizado. Uma das opções são os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2), sendo os representantes da classe a empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina (2,4,5). Outra classe já consolidada em diretrizes de diferentes sistemas de saúde como segunda opção para o tratamento do DM2 é a das sulfonilurêias; seus representantes disponíveis no SUS são a glibenclamida e a gliclazida (2,5–7).

CID: F32 - Episódios depressivos

Diagnóstico: Episódios depressivos, Demência não especificada, 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 45mg, 1 comprimido por dia, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: MIRTAZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina⁶.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 101,02

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 ([16,26](#)). 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.

Helper 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 ([27](#)). 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 duloxetine (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 (28). 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: superioridade ao placebo em eficácia no alívio dos sintomas depressivos.

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

Conclusão

Tecnologia: MIRTAZAPINA

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.

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. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;](#)

7. [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.](#)
8. [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.](#)
9. [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.](#)
10. [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.](#)
11. [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>](#)
12. [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.](#)
13. [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.](#)
14. [Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)
15. [Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63\(4\):281–9.](#)
16. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
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, Trespidei 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. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)

[27. 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.](#)

[28. Perry LA, Ramson D, Stricklin S. Mirtazapine adjunct for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;\(5\).](#)

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, ATESTMED8, Página 1), a parte autora, com 72 anos de idade, possui diagnóstico de esquizofrenia, transtorno depressivo maior, de quadro demencial não especificado e de Doença de Parkinson. Ademais, possui comorbidade com hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doença renal crônica e doença cerebrovascular. No momento, encontra-se em episódio depressivo leve (Evento 1, ATESTMED11, Página 1) em uso de mirtazapina, fármaco que pleiteia em processo. Em contrapartida, não faz uso de fármaco antipsicótico (essencial para o tratamento de esquizofrenia) em dose otimizada.

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 (4). É bastante comum a ocorrência de psicopatologias associadas, como ansiedade, uso de substâncias e TDM. De fato, ao longo de suas vidas, cerca de um quarto dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia receberão diagnóstico comórbido de TDM (5).

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (6). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (7). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (1). 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% (8). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. 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).

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 (9). Conseqüentemente, há associação com maiores taxas de tentativa e de óbito por suicídio (10). Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo

Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia (11). 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 (11–13). 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).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (14). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (16). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados 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). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e 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 (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (16,25). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.

Em quadros de TDM associado à disfunção cognitiva, diretriz internacional descreve a existência de evidências de baixa qualidade sugerindo que antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como fluoxetina e sertralina, disponíveis no SUS), bupropiona e duloxetina melhoram domínios cognitivos (mais precisamente, aprendizagem, memória e função executiva) (25).