

Nota Técnica 71578

Data de conclusão: 06/04/2022 15:42:02

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Sebastião do Caí/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 Federal da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 71578

CID: F33.9 - Transtorno depressivo recorrente sem especificação

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente sem especificação

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 50mg, tomar 1cp VO 1x ao 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: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina³ [\(18\)](#). Em caso de refratariedade, existe a possibilidade de adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Ainda, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 73,07

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) [\(19\)](#). 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 [\(20\)](#). A venlafaxina é indicada no tratamento do TDM e de diversos transtornos de ansiedade, como o TAG, mas também o transtorno de ansiedade social ou fobia social e o transtorno do pânico. Em contrapartida, conforme consta em registro, a desvenlafaxina é indicada exclusivamente no tratamento de TDM.

DeMartinis e colaboradores (2007) avaliaram a eficácia de desvenlafaxina no tratamento de adultos com diagnóstico de TDM moderada a grave sem doença psiquiátrica comórbida [\(21\)](#). Pacientes ambulatoriais com idades entre 18 e 75 anos e com diagnóstico primário de TDM foram randomizados em quatro grupos: placebo (n=118), desvenlafaxina 100 mg (n=114), desvenlafaxina 200 mg (n=116) ou desvenlafaxina 400 mg (n=113). 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 [\(23–25\)](#).

Ainda acerca do estudo de DeMartinis e colaboradores (2007), a maioria dos participantes reportou eventos adversos associados ao tratamento com desvenlafaxina: 106 pacientes (90%) no grupo tratado com desvenlafaxina 100 mg, 108 (93%) no grupo desvenlafaxina 200 mg, 101 (87%) no grupo desvenlafaxina 400 mg grupo e 101 (84%) no grupo placebo [\(21\)](#). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, insônia, sonolência, boca seca, tontura, sudorese, nervosismo, anorexia, constipação, astenia e disfunções sexuais. Dentre eles, náusea ocorreu com maior frequência (35%, 31% e 41% nos grupos de desvenlafaxina 100 mg, 200 mg e 400 mg respectivamente em comparação com 8% no grupo de placebo) e foi o principal responsável por descontinuação do tratamento (6%, 3% e 5% nos grupos de desvenlafaxina

100 mg, 200 mg e 400 mg respectivamente vs. 2% no grupo de placebo). Vale destacar a ocorrência de três pacientes que tiveram eventos adversos graves: um paciente (em uso de desvenlafaxina 100 mg) morreu de suicídio consumado no dia 5 do estudo, um paciente (em uso de desvenlafaxina 400 mg) apresentou distonia secundária associada a combinação com prometazina, um paciente (em uso de desvenlafaxina 400 mg) realizou tentativa de suicídio. Em função da toxicidade, potencialmente fatal, a prescrição de venlafaxina e desvenlafaxina em pacientes com risco de suicídio deve ser cuidadosamente ponderada (26).

Meta-análise e revisão sistemática avaliou ensaios clínicos randomizados acerca da eficácia e tolerabilidade da desvenlafaxina (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, duloxetine e escitalopram) (RR=0,82, IC95%=0,71-0,95; P=0,009).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se benefício inferior às alternativas disponíveis no SUS no alívio de sintomas depressivos.

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

Conclusão

Tecnologia: SUCCINATO DE DESVENLAFAXINA MONOIDRATADO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da desvenlafaxina no tratamento do TDM é superior ao placebo de forma marginal e inconsistente, quando se considera diferentes desfechos, como melhora de escala de depressão e taxa de remissão. Além disso, não há evidências de que este fármaco seja superior às alternativas medicamentosas para o manejo de TDM (dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS, não esgotadas pelo caso em tela).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.

7. 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.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida.* Artmed Editora; 2015.
9. 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.
10. 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).
11. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7).
12. 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.
13. 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.
14. 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).
15. 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.
16. 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).
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;
21. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(5):677–88.
22. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2005;
23. Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):1877–90.
24. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1663–72.

25. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain J-M, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(6):338–47.
26. Cooper J, Brown J, Cairns R, Isbister G. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. *Clin Toxicol*. 2017;55(1):18–24.
27. Laoutidis Z, Kioulos K. Desvenlafaxine for the acute treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2015;25(06):187–99.
28. 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>

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 de médico cardiologista (Evento 1, ANEXOSPET3, Página 7), a parte autora, com 64 anos de idade, possui diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e de transtorno depressivo. Em função disso, realiza tratamento com olmesartana 40 mg ao dia e com desvenlafaxina 50 mg ao dia. Ainda em laudo de médico cardiologista, há descrição de refratariedade ao tratamento atenolol, losartana, enalapril e anlodipino para hipertensão arterial sistêmica; e com fluoxetina, sertralina, imipramina e amitriptilina para transtorno depressivo. Não foram especificadas posologia, tempo de uso e motivo de interrupção dos fármacos listados. Nesse contexto, pleiteia em processo os medicamentos olmesartana e desvenlafaxina. A presente nota técnica versará sobre a utilização de desvenlafaxina no tratamento de transtorno depressivo maior.

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). 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% (4). 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 (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). 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 (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13), mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 [\(17\)](#). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) [\(17\)](#). 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 [\(8,17\)](#). 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.