

Nota Técnica 75911

Data de conclusão: 11/05/2022 20:29:12

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Campos Borges/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1^a Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 75911-A

CID: F32.3 - Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

Diagnóstico: Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

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: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: aripiprazol 15 mg 1 cp à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: ARIPIPRAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis múltiplos antidepressivos, entre eles clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, sertralina e fluoxetina [\(37\)](#). A sertralina é um medicamento incluído no Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, cuja obtenção dá-se via processo administrativo. Para o tratamento dos sintomas psicóticos, há antipsicóticos disponíveis no SUS, como o haloperidol.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 116,98

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos que, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico (38,39). O aripiprazol é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, bem como múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, a risperidona, a quetiapina, a clozapina e a olanzapina) (40). Antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos (como haloperidol e clorpromazina). Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso (41). A dose recomendada de aripiprazol é de 10 a 30 mg/dia.

Realizou-se busca na base de dados PubMed/Medline, em 6 de março de 2022, com as palavras-chave ((aripiprazole) AND (depression)) NOT (bipolar). Foram encontradas inúmeras meta-análises avaliando a eficácia e segurança da utilização de antipsicóticos atípicos (entre eles, o aripiprazol) como terapia adjunta aos antidepressivos (como o escitalopram) no tratamento de TDM refratária (42–47).

Nessa linha, Zhou e colaboradores (2015) realizaram uma meta-análise em rede comparando a eficácia e segurança de antipsicóticos atípicos como adjuvantes no tratamento de TDM refratária (47). Foram incluídos dezoito ensaios clínicos randomizados, totalizando 4.422 participantes. Todos os antipsicóticos atípicos mostraram-se mais eficazes que o placebo na redução da sintomatologia depressiva. Não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia dos antipsicóticos atípicos avaliados (aripiprazol, quetiapina, risperidona e olanzapina). Em paralelo, todos os antipsicóticos atípicos foram associados ao aumento de eventos adversos. O aripiprazol, em especial, foi mais frequentemente associado à sedação e à acatisia.

Strawbridge e colaboradores (2019) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca de estratégias farmacológicas para potencializar a ação dos antidepressivos no tratamento de TDM refratária (46). Foram incluídos 25 ensaios clínicos randomizados. Aripiprazol (quatro estudos, 655 participantes, tamanho de efeito de 1,33) e lítio (três estudos, 157 participantes, tamanho de efeito de 1,00) foram os tratamentos com maior número de evidência disponível. Apenas o lítio, contudo, foi avaliado em longo prazo. Concluiu-se que tanto estabilizadores de humor (como o lítio e o ácido valprônico, disponíveis no SUS) quanto antipsicóticos atípicos (como a quetiapina, a risperidona, a olanzapina e o aripiprazol) são eficazes no tratamento adjunto de TDM.

Acerca especificamente do tratamento de TDM com sintomas psicóticos, há indícios de que associar antipsicótico (como o aripiprazol e o haloperidol) a antidepressivos (como a amitriptilina) pode aumentar a taxa de resposta ao tratamento (23,24,48–50). Os estudos são, contudo, escassos e envolveram exclusivamente às combinações: sertralina e olanzapina (49),

fluoxetina e olanzapina (50), venlafaxina e quetiapina (51), amitriptilina e haloperidol (ambos disponíveis no SUS) (52), amitriptilina e perfenazina (53). A associação pleiteada em processo, portanto, não foi estudada para a situação em tela.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos sintomas depressivos; sem, contudo, mostrar-se superior às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora haja evidências de boa qualidade metodológica embasando o uso de aripiprazol como tratamento adjuvante de TDM, há múltiplas alternativas disponíveis pelo SUS, que se mostraram igualmente seguras e eficazes. No que tange o tratamento de TDM com sintomas psicóticos, as evidências disponíveis são escassas, impossibilitando indicar superioridade do aripiprazol às alternativas disponíveis pelo SUS. Dessa forma, a parte autora não esgotou as opções fornecidas pelo SUS.

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. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(6):511–8.
 5. Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major depression: The Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(11):993–9.
 6. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama. 2003;289(23):3095–105.
 7. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu H-G, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. Jama. 1996;276(4):293–9.
 8. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani G, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR* D report. Am J Psychiatry. 2008;165(3):342–51.
 9. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.

10. Lyness JM. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
11. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med.* 2019;380(6):559–68.
12. Harman JS, Veazie PJ, Lyness JM. Primary care physician office visits for depression by older Americans. *J Gen Intern Med.* 2006;21(9):926–30.
13. Marcus SC, Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(12):1265–73.
14. Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(7):12444.
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. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring psychotic depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;129(3):211–20.
17. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278–96.
18. Østergaard SD, Pedersen CH, Uggerby P, Munk-Jørgensen P, Rothschild AJ, Larsen JI, et al. Clinical and psychometric validation of the psychotic depression assessment scale. *J Affect Disord.* 2015;173:261–8.
19. Rothschild A. Unipolar major depression with psychotic features: Epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-with-psychotic-features-epidemiology-clinical-features-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&topicRef=91774&source=see_link
20. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, Lehtiniemi H, Nietola M, Korkeila J, et al. Epidemiology of psychotic depression—systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2018;48(6):905–18.
21. Rothschild A. Unipolar major depression with psychotic features: Acute treatment. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-with-psychotic-features-acute-treatment?search=depression%20&topicRef=14686&source=see_link
22. Rothschild A. Unipolar major depression with psychotic features: Maintenance treatment and course of illness. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-with-psychotic-features-acute-treatment?search=depression%20&topicRef=14686&source=see_link](https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-with-psychotic-features-acute-treatment?search=depression%20&topicRef=14686&source=see_link)
23. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11).
24. Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen W. Pharmacological treatment for psychotic depression: Cochrane systematic review and meta-analysis. 2005;
25. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, et al. ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT.* 2001;17(4):244–53.
26. Wagenmakers MJ, Oudega ML, Vansteelandt K, Spaans H-P, Verwijk E, Obbels J, et al. Psychotic late-life depression less likely to relapse after electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2020;276:984–90.

27. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? *Ann Pharmacother.* 2008;42(10):1439–46.
28. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos-: Consulta Rápida.* Artmed Editora; 2015.
29. 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.
30. 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).
31. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7).
32. 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.
33. 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).
34. 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.
35. 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).
36. 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.
37. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha Técnica de Medicação: Escitalopram para Tratamento de Depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Escitalopran_Depressao_29set2016.pdf
38. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *Neurotherapeutics.* 2010;7(3):258–63.
39. Schatzberg AF, DeBattista C. *Manual de psicofarmacología clínica.* Artmed Editora; 2016.
40. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf
41. Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England journal of Medicine.* 2005;353(12):1209–23.
42. Wen X, Wang L, Liu Z, Huang A, Liu Y, Hu J. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(7):605–16.
43. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *Focus.* 2016;14(2):244–65.
44. Komossa K, Deppe AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12).
45. Mercer D, Douglass AB, Links PS. Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and

- [antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. J Personal Disord. 2009;23\(2\):156–74.](#)
46. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):42–51.
47. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):pyv060.
48. Kroessler D. Relative efficacy rates for therapies of delusional depression. *Convuls Ther*. 1985;1(3):173–82.
49. Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Peasley-Miklus C, et al. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):838–47.
50. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, et al. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):365–73.
51. Wijkstra J, Burger H, Van Den Broek W, Birkenhäger T, Janzing J, Boks M, et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(3):190–200.
52. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with a combined psychotic and depressive syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(2):111–20.
53. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):430–6.

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, ATTESTMED2, Página 1), a parte autora, com 55 anos de idade, possui diagnóstico de episódio depressivo grave com sintomas psicóticos no contexto de Transtorno Depressivo Maior. Encontra-se em tratamento com zolpidem 10 mg ao dia, aripiprazol 15 mg ao dia, com diazepam 10 mg ao dia, com venlafaxina 150 mg ao dia e com bupropiona 150 mg ao dia. Esclarece-se, ainda, que o zolpidem destina-se ao controle de insônia e o aripiprazol, dos sintomas psicóticos. A presente nota técnica versará sobre a utilização de aripiprazol no manejo de Transtorno Depressivo Maior com sintomas psicóticos.

O Transtorno Depressivo Maior (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 [\(3\)](#). O TDM apresenta-se de forma bimodal: na maioria dos pacientes, os sintomas têm início aos vinte anos de idade; há, contudo, um segundo pico de ocorrência aos cinquenta anos de idade [\(4,5\)](#). O TDM é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens [\(6\)](#). Outros fatores de risco para o desenvolvimento de TDM incluem exposição a níveis elevados de estresse, história de experiências de trauma, diagnóstico de TDM em parentes de primeiro grau e relato de sintomas depressivos prévios [\(7–10\)](#).

O TDM é uma entidade nosológica heterogênea, que compreende uma variedade de

apresentações clínicas com uma constelação de sintomas associados. Seu diagnóstico baseia-se em entrevistas clínicas que ocorrem, predominantemente, no contexto de atenção básica à saúde (11–14). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5), elaborada pela Associação de Psiquiatria Americana, para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria (pelo menos, quatro) dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, fadiga ou perda de energia excessiva, capacidade diminuída de concentrar-se ou pensar, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (9).

Segundo o DSM-5, a caracterização do TDM dá-se por meio de especificadores, como sintomas ansiosos, características atípicas, catatonias, características melancólicas, características mistas, características psicóticas congruentes e incongruentes com o humor, início no periparto e padrão sazonal (9). Pertinente ao caso em tela, no TDM com sintomas psicóticos, o episódio depressivo, frequentemente grave, é acompanhado de alucinações ou delírios de conteúdo de culpa e fracasso.

Para a avaliação diagnóstica e acompanhamento da resposta ao tratamento recomenda-se uso da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Trata-se de uma escala composta por 24, 21 ou 17 itens dependendo da versão utilizada (15). Nela, avalia-se a presença de seis dimensões do TDM: 1- humor (como tristeza, desânimo e sentimento de culpa), 2- somática (por exemplo, dores no corpo, cefaléia, sintomas gastrointestinais), 3- motora (agitação ou retardo psicomotor), 4- social, 5- cognitiva e 6- ansiedade. Na prática clínica, escores acima de 25 pontos são característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre sete e 17 pontos, pacientes com depressão leve. De forma que, em pacientes previamente deprimidos, escores menores ou igual a sete, sinalizam remissão da doença. Ainda que sujeita a importantes críticas (16), a HAM-D-17 é uma escala padrão para avaliação de TDM: foi utilizada em 95% de todos os ensaios clínicos controlados para avaliação de eficácia de antidepressivos (16,17). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil (15). Para a avaliação de sintomas psicóticos, sugere-se a combinação das escalas HAM-D e Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) (16,18).

O TDM com sintomas psicóticos apresenta manifestações clínicas, tratamento e prognóstico diferente do TDM sem sintomas psicóticos (19). Mais frequentemente associada à ideação e tentativas de suicídio, meta-análise verificou piores taxas de remissão dos sintomas depressivos e de recaídas no TDM com sintomas psicóticos quando comparado a TDM grave sem sintomas psicóticos (20). Para o tratamento, faz-se necessária a associação de antidepressivos e antipsicóticos (21–24). É digno de nota que há relatos de que pacientes com diagnóstico de TDM com sintomas psicóticos apresentam melhor resposta a, por exemplo, eletroconvulsoterapia quando comparado a pacientes com diagnóstico de TDM sem sintomas psicóticos (25,26).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (27). Mensurados por meio da 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. Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (28).

Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (29). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (30), citalopram (31), duloxetina (32), escitalopram (30), imipramina (31), mirtazapina (33), paroxetina (34), sertralina (35), 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 (1,36).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (36). 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 (28,36). Após aumento para dose máxima tolerada, optase 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.

Tecnologia 75911-B

CID: F32.3 - Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

Diagnóstico: Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos

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: ZOLPIDEM

Via de administração: VO

Posologia: zolpidem 10 mg 1 cp à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: ZOLPIDEM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há alternativas genéricas e similares (Turno, Pidezot, Prompt, Insonox, Zoup, Isoy, Zolpaz, Zolrem, Meditivox, Noctiden, Zylinox, Stilram, Lune e Riposo)

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ZOLPIDEM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 18,48

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ZOLPIDEM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ZOLPIDEM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Zolpidem é um medicamento hipnótico não-benzodiazepínico (droga Z), cujo mecanismo de ação depende da interação com receptores GABAérgicos - principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central ([14](#)). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, útil na indução do sono ([15](#)). Por esse motivo, é indicado no tratamento de curta duração (menos de 16 semanas) de insônia aguda e crônica. Foram encontradas múltiplas revisões sistemáticas com meta-análise comparando a eficácia do zolpidem com placebo em adultos com diagnóstico de insônia ([16-20](#)). Por exemplo,

publicada em 2017, uma revisão sistemática de dados submetidos ao U.S. Food and Drug Administration avaliou a efetividade de hipnóticos não-benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon e zolpidem) (21). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e paralelos controlados por placebo. Treze estudos, totalizando 4.378 participantes, foram incluídos. As drogas Z reduziram a latência de sono aferida tanto pelo exame polissonografia quanto pelos participantes de forma subjetiva (diferença de média ponderada padronizada de -0,36, intervalo de confiança de 95% de -0,57 a -0,16 e diferença de média ponderada padronizada de -0,33, intervalo de confiança de 95% de -0,62 a -0,04, respectivamente), o que representa uma redução da latência do sono de 22 minutos (-33 a -11 minutos). Concluiu-se que o tamanho de efeito é reduzido e que, provavelmente, não representaria ganho em desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida.

Para justificar o custo, o zolpidem deveria mostrar-se superior às alternativas disponíveis pelo SUS, como os benzodiazepínicos. Em estudo observacional alemão, questionou-se uma amostra aleatória de 1.350 médicos clínicos e 600 farmacêuticos clínicos acerca de diferenças de efetividade e tolerabilidade de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (22). Conforme impressão dos clínicos, não há diferença de efetividade, mas os hipnóticos não-benzodiazepínicos foram mais comumente associados a sintomas de abstinência. Nessa linha, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparou hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (23). Foram incluídos 24 estudos, somando 3.909 participantes. Após comparações diversas, não foram encontradas diferenças em latência do sono, duração total do sono, qualidade do sono e eventos adversos entre as classes de hipnóticos.

A eficácia comparativa e de longo prazo de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta (17). Há, contudo, certeza acerca de eventos adversos decorrentes do uso de hipnóticos por mais de seis meses. Por exemplo, revisão sistemática e meta-análise investigou associação entre hipnóticos não-benzodiazepínicos e fraturas (24). Com base em 14 estudos, que somam 830.877 participantes, concluiu-se que hipnóticos não-benzodiazepínicos associam-se a risco aumentado de fraturas (razão de chances 1,63; IC95% 1,42 a 1,87). Questiona-se, ainda, a possibilidade de dano cognitivo associado ao uso crônico de hipnóticos não-benzodiazepínicos (25,26).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da latência do sono em cerca de 20 minutos, com eficácia equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS e riscos importantes decorrentes do uso prolongado.

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

Conclusão

Tecnologia: ZOLPIDEM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. A possibilidade de uso das alternativas disponíveis pelo SUS, somam-se incertezas quanto à segurança do tratamento prescrito em longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:** Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate [Internet]. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. In: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
4. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
5. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):447–53.
6. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. *Sleep.* 2019;42(8):zsz122.
7. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults [Internet]. UpToDate, Waltham, MA. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. David N Neubauer. Pharmacotherapy for insomnia in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 1o de fevereiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
9. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–49.
10. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):325–36.
11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700.
12. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk D-J, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2019;33(8):923–47.
13. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. *Sleep Med.* 2017;36:S43–7.
14. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
15. Dang A, Garg A, Rataboli PV. Role of zolpidem in the management of insomnia. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(5):387–97.
16. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for

- the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–49.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf
18. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson C, Carlyle M, Diem S, et al. Management of Insomnia Disorder. Comparative Effectiveness Review no. 159.(Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under contract HHS-A 290-2012-00016-I.) AHRQ Publication no. 15 (16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2015. AHRQ Publ. 2016;(15):16.
19. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and management of chronic insomnia in adults: Summary. *AHRQ Evid Rep Summ.* 2005;
20. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Database Abstr Rev Eff DARE Qual-Assess Rev Internet.* 1999;
21. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *Bmj.* 2012;345.
22. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *GMS Ger Med Sci.* 2013;11.
23. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2004;8(24):iii–x.
24. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47(2):201–8.
25. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(7):691–700.
26. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):163–71.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. [Internet]. 2004. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>

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, ATTESTMED2, Página 1), a parte autora, com 55 anos de idade, possui diagnóstico de episódio depressivo grave com sintomas psicóticos no contexto de Transtorno Depressivo Maior. Encontra-se em tratamento com zolpidem 10 mg ao dia, aripiprazol 15 mg ao dia, diazepam 10 mg ao dia, venlafaxina 150 mg ao dia e bupropiona 150 mg ao dia. Esclarece-se, ainda, que o zolpidem destina-se ao controle de insônia e o aripiprazol, dos sintomas psicóticos. A presente nota técnica versará sobre a utilização de zolpidem no tratamento de insônia secundária a episódio depressivo. A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As

estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto que entre 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto que a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica usualmente é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC).

Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono. Em paralelo, 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 (4). A sobreposição de sintomas dificulta o diagnóstico de insônia na vigência de episódio depressivo. A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (5). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (6).

O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (7). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (8). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (9–13).