

Nota Técnica 85865

Data de conclusão: 20/07/2022 18:57:43

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Rondinha/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 Carazinho

Tecnologia 85865-A

CID: F32.1 - Episódio depressivo moderado

Diagnóstico: episódio depressivo moderado e Ansiedade generalizada.

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: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Via de administração: VO

Posologia: bupropiona comprimido de liberação prolongada 300 mg ao dia, de forma contínua por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

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

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 92,44

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A bupropiona é um antidepressivo inibidor da recaptação da noradrenalina e dopamina ([29,38](#)). Mostrou-se efetiva no tratamento de TDM, de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar, na cessação de tabagismo, na disfunção sexual induzida por antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) e no Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

Cipriani e colaboradores (2009) realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos ([39](#)). A eficácia foi avaliada pelas taxas de resposta ao medicamento - ou seja, pela proporção de pacientes que obtiveram uma redução de, pelo menos, 50% da pontuação inicial em escalas que avaliam sintomatologia, como a Escala de Depressão de Hamilton. Foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina. Dentre eles, o escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, resultando em um número significativamente menor de interrupções, quando comparados a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando especificamente a sertralina (medicamento disponível pelo SUS) com a bupropiona, foram encontrados 3 ensaios clínicos randomizados, somando 727 pacientes. Não houve diferença em eficácia (razão de chances/OR 1,07; IC95% 0,79 a 1,45) e em tolerabilidade (OR 0,66; IC95% 0,38 a 1,16) entre a bupropiona e a sertralina. Com relação à fluoxetina (medicamento também disponível pelo SUS), foram incluídos 3 ensaios clínicos randomizados, totalizando 740 pacientes. Novamente, não houve diferença em eficácia (OR 0,82; IC95% 0,62 a 1,10) e em tolerabilidade (OR 1,01; IC95% 0,75 a 1,36) entre a bupropiona e a fluoxetina.

Cipriani e colaboradores (2018), em revisão sistemática e meta-análise em rede, compararam a eficácia de 21 antidepressivos no tratamento de TDM ([30](#)). Foram incluídos 522 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlado na meta-análise, totalizando 87.052 pacientes. Bupropiona mostrou-se mais eficaz (OR 1,58; IC95% 1,35 a 1,86) e igualmente tolerada (OR 0,96; IC95% 0,81 a 1,14) quando comparada a placebo. Em comparação com alternativas disponíveis pelo SUS, contudo, não demonstrou superioridade. Por exemplo, bupropiona apresentou eficácia e tolerabilidade similares à amitriptilina (OR 0,91; IC95% 0,62 a 1,31 para eficácia e OR 1,10; IC95% 0,78 a 1,58 para tolerabilidade), à fluoxetina (OR 1,38; IC95% 0,97 a 1,97 para eficácia e OR 1,07; IC95% 0,76 a 1,50 para tolerabilidade) e à sertralina (OR 1,23; IC95% 0,85 a 1,79 para eficácia e OR 1,08; IC95% 0,75 a 1,56 para tolerabilidade).

Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando bupropiona com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Em revisão da literatura, publicada em 2020, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) sugeriu a existência de pouca diferença em eficácia, clinicamente relevantes, entre os antidepressivos disponíveis (incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação da noradrenalina e dopamina e tricíclicos), de forma que tolerabilidade e custo seriam determinantes na escolha de reembolso ([40](#)).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia e segurança equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS, em especial à sertralina e à fluoxetina.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de TDM. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. Destaca-se, portanto, que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS, nem foi exposto a outras estratégias terapêuticas como uso combinado dos antidepressivos (disponíveis pelo SUS) ou uso associado de antidepressivo com potencializador como, por exemplo, lítio (disponível no 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: \[https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&\]\(https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&\)](#)

[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. [Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, Zarate CA. Defining anxious depression: a review of the literature. CNS Spectr. 2013;18\(5\):252–60.](#)
16. [Barkow K, Heun R, Wittchen H-U, Üstün TB, Gänssicke M, Maier W. Mixed anxiety–depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? J Affect Disord. 2004;79\(1–3\):235–9.](#)
17. [Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Möller H-J, Fisher R, Hollinde D, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project. J Clin Psychiatry. 2010;71\(8\):15505.](#)
18. [Farabaugh A, Alpert J, Wisniewski SR, Otto MW, Fava M, Baer L, et al. Cognitive therapy for anxious depression in STAR^{*} D: What have we learned? J Affect Disord. 2012;142\(1–3\):213–8.](#)
19. [Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, Gaynes BN, Hansen RA, Lux LJ, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: A systematic review. Depress Anxiety. 2012;29\(6\):495–505.](#)
20. [Bobo WV, Chen H, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, et al. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor \(escitalopram\) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: a CO-MED report. J Affect Disord. 2011;133\(3\):467–76.](#)
21. [McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, Stewart JW, Morris DW, Wisniewski SR, et al. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor \(citalopram\) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR^{*} D report. J Clin Psychiatry. 2008;69\(12\):18202.](#)
22. [Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial. Am J Psychiatry. 2015;172\(8\):743–50.](#)
23. [Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. J Affect Disord. 2011;132\(1–2\):112–20.](#)
24. [Yang S-J, Stewart R, Kang H-J, Kim S-Y, Bae K-Y, Kim J-M, et al. Response to antidepressants in major depressive disorder with melancholic features: the CRESCEND study. J Affect Disord. 2013;144\(1–2\):42–50.](#)
25. [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.](#)
26. [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.](#)
27. [Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967;6\(4\):278–96.](#)
28. [Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)

29. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
30. 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.
31. 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).
32. 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).
33. 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.
34. 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).
35. 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.
36. 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).
37. 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.
38. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(9):1249–65.
39. 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.
40. 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 médico (Evento 1, ATESTMED8, Página 1), de dezembro de 2021, o caso em tela possui diagnóstico de episódio depressivo moderado, comórbido ao transtorno de ansiedade generalizada. Encontra-se em uso de bupropiona de liberação prolongada na dose de 300 mg ao dia, de mirtazapina na dose de 45 mg ao dia e de clonazepam se necessário. Laudo médico mais recente, de março de 2022, ratifica informações anteriores (Evento 13, ATESTMED2, Página 1). Além disso, destaca uso prévio de venlafaxina na dose de 225 mg ao dia, de aripirazol 2 mg ao dia, bem como de desvenlafaxina, de citalopram, de escitalopram, de quetiapina e de risperidona, sem maiores detalhes acerca de posologia, de tempo de uso e de motivo de interrupção. A presente nota técnica versará sobre

a utilização de bupropiona no tratamento de transtorno depressivo maior.

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, catatonia, 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 de ansiedade, o paciente apresenta medo, agitação, nervosismo, pensamentos ruminativos com conteúdo de catástrofes iminentes, dificuldade para relaxar, tensão muscular e sintomas autonômicos (palpitação, sudorese, entre outros) na maior parte do tempo durante o episódio depressivo (10,15). Trata-se de um diagnóstico controverso, com reduzida estabilidade: apenas 1,2% dos pacientes diagnosticados inicialmente com TDM com sintomas de ansiedade mantiveram o diagnóstico depois de um ano de seguimento (16). Ainda assim, estudos de seguimento evidenciaram que pacientes com diagnóstico de TDM com sintomas de ansiedade apresentam pior resposta ao tratamento farmacológico com maior frequência e intensidade de eventos adversos (8,17), culminando com menores taxas de remissão e maior tempo em tratamento (8,18). É controversa a relevância clínica dos subtipos de TDM (19). Quando comparada a resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos em pacientes com diferentes subtipos de TDM (especificamente, com características ansiosas, melancólicas e atípicas), não se encontrou diferença estatisticamente significativa (20–24).

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 (25). 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 (26), 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 (26,27). Ademais,

possui validação para uso no sul do Brasil (25).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (28). 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 (29). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (30). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (31), citalopram (32), duloxetina (33), escitalopram (31), imipramina (32), mirtazapina (34), paroxetina (35), sertralina (36), 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 (1,37).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (37). 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 (29,37). 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.

Tecnologia 85865-B

CID: F32.1 - Episódio depressivo moderado

Diagnóstico: episódio depressivo moderado e Ansiedade generalizada.

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 45 mg ao dia, de forma contínua por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina, nortriptilina e sertralina. Ademais, estão disponíveis fármacos para a potencialização da ação antidepressiva, como lítio.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MIRTAZAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 157,11

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: A mirtazapina foi o primeiro antidepressivo atípico lançado no mercado [\(29,39\)](#). 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.

Uma revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane, publicada em 2011, comparou a mirtazapina a outros antidepressivos [\(34\)](#). Foram incluídos 29 ensaios clínicos randomizados, totalizando 4.974 participantes. O tempo de seguimento foi de, em média, seis semanas. Mirtazapina mostrou-se igualmente eficaz a antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina, disponível pelo SUS) (10 ensaios, n=1.553) após duas semanas de uso (odds ratio de 0,85 com intervalo de confiança de 95% de 0,64 a 1,13) e depois de seis a 12 semanas de tratamento (OR 0,89; IC95% 0,72 a 1,10). Contudo, quando comparada a antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como a fluoxetina e a sertralina, disponíveis no SUS) (12 ensaios, n=2.626), a mirtazapina apresentou eficácia superior em duas semanas (OR 1,57; IC95% 1,30 a 1,88) e, novamente, entre seis e 12 semanas (OR 1,19; IC95% 1,01 a 1,39). A eficácia foi avaliada pela resposta ao tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas depressivos, medidos por escalas específicas. Trata-se de eficácia discretamente superior, cujo impacto clínico é incerto. A mirtazapina foi mais comumente associada a ganho de peso e aumento de apetite (11 estudos; OR 4,23; IC95% 2,93 a 6,11; P<0,00001), mas menos a náuseas ou vômitos, do que os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Tal comparação não foi realizada com antidepressivos tricíclicos por dados insuficientes.

Mais recentemente, uma revisão sistemática e meta-análise em rede, publicada em 2020, comparou 21 diferentes antidepressivos no tratamento agudo de adultos com TDM [\(40\)](#). Foram encontrados 522 ensaios clínicos randomizados, englobando 116.447 participantes. O desfecho principal foi, novamente, resposta ao tratamento. A mirtazapina mostrou-se igualmente eficaz à amitriptilina e à sertralina, mas superior à fluoxetina (OR 0,78; IC95% 0,64 a 0,94). Constatou-se que as diferenças de eficácia e tolerabilidade entre antidepressivos são discretas e, provavelmente, irrelevantes na clínica.

Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando mirtazapina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia, provavelmente, equivalente aos antidepressivos disponíveis no SUS.

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 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. 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: \[https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-assessment-and-diagnosis?search=depression%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)
[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. Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, Zarate CA. Defining anxious depression: a review of the literature. CNS Spectr. 2013;18\(5\):252–60.](#)
[16. Barkow K, Heun R, Wittchen H-U, Üstün TB, Gänssicke M, Maier W. Mixed anxiety–depression in a 1 year follow-up study: shift to other diagnoses or remission? J Affect Disord. 2004;79\(1–3\):235–9.](#)
[17. Wiethoff K, Bauer M, Baghai TC, Möller H-J, Fisher R, Hollinde D, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German](#)

Algorithm Project. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):15505.

18. Farabaugh A, Alpert J, Wisniewski SR, Otto MW, Fava M, Baer L, et al. Cognitive therapy for anxious depression in STAR* D: What have we learned? *J Affect Disord*. 2012;142(1–3):213–8.

19. Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, Gaynes BN, Hansen RA, Lux LJ, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: A systematic review. *Depress Anxiety*. 2012;29(6):495–505.

20. Bobo WV, Chen H, Trivedi MH, Stewart JW, Nierenberg AA, Fava M, et al. Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: a CO-MED report. *J Affect Disord*. 2011;133(3):467–76.

21. McGrath PJ, Khan AY, Trivedi MH, Stewart JW, Morris DW, Wisniewski SR, et al. Response to a selective serotonin reuptake inhibitor (citalopram) in major depressive disorder with melancholic features: a STAR* D report. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(12):18202.

22. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression subtypes in predicting antidepressant response: a report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(8):743–50.

23. Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A, et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *J Affect Disord*. 2011;132(1–2):112–20.

24. Yang S-J, Stewart R, Kang H-J, Kim S-Y, Bae K-Y, Kim J-M, et al. Response to antidepressants in major depressive disorder with melancholic features: the CRESCEND study. *J Affect Disord*. 2013;144(1–2):42–50.

25. 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.

26. 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.

27. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278–96.

28. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? *Ann Pharmacother*. 2008;42(10):1439–46.

29. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

30. 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.

31. 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).

32. 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).

33. 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.

34. 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).

35. 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.](#)

36. 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).

37. 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.

38. 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

39. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

40. 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 médico (Evento 1, ATESTMED8, Página 1), de dezembro de 2021, o caso em tela possui diagnóstico de episódio depressivo moderado, comórbido ao transtorno de ansiedade generalizada. Encontra-se em uso de bupropiona de liberação prolongada na dose de 300 mg ao dia, de mirtazapina na dose de 45 mg ao dia e de clonazepam se necessário. Laudo médico mais recente, de março de 2022, ratifica informações anteriores (Evento 13, ATESTMED2, Página 1). Além disso, destaca uso prévio de venlafaxina na dose de 225 mg ao dia, de aripiprazol 2 mg ao dia, bem como de desvenlafaxina, de citalopram, de escitalopram, de quetiapina e de risperidona, sem maiores detalhes acerca de posologia, de tempo de uso e de motivo de interrupção. A presente nota técnica versará sobre a utilização de mirtazapina no tratamento de transtorno depressivo maior.

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, catatonia, 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 de ansiedade, o paciente apresenta medo, agitação, nervosismo, pensamentos ruminativos com conteúdo de catástrofes iminentes, dificuldade para relaxar, tensão muscular e sintomas autonômicos (palpitação, sudorese, entre outros) na maior parte do tempo durante o episódio depressivo (10,15). Trata-se de um diagnóstico controverso, com reduzida estabilidade: apenas 1,2% dos pacientes diagnosticados inicialmente com TDM com sintomas de ansiedade mantiveram o diagnóstico depois de um ano de seguimento (16). Ainda assim, estudos de seguimento evidenciaram que pacientes com diagnóstico de TDM com sintomas de ansiedade apresentam pior resposta ao tratamento farmacológico com maior frequência e intensidade de eventos adversos (8,17), culminando com menores taxas de remissão e maior tempo em tratamento (8,18). É controversa a relevância clínica dos subtipos de TDM (19). Quando comparada a resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos em pacientes com diferentes subtipos de TDM (especificamente, com características ansiosas, melancólicas e atípicas), não se encontrou diferença estatisticamente significativa (20–24).

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 (25). 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 (26), 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 (26,27). Ademais, possui validação para uso no sul do Brasil (25).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (28). 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 (29). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.

Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (30). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (31), citalopram (32), duloxetina (33), escitalopram (31), imipramina (32), mirtazapina (34), paroxetina (35), sertralina (36), 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 (1,37).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (37). 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 [\(29,37\)](#). 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.