

# Nota Técnica 89207

Data de conclusão: 09/08/2022 15:59:41

## Paciente

---

**Idade:** 58 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Santa Cruz do Sul/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 VF de Santa Cruz do Sul

## Tecnologia 89207

---

**CID:** F33.3 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos

**Diagnóstico:** F33.3

**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 ESCETAMINA

**Via de administração:** Intra-Nasal

**Posologia:** Escetamina Intra-Nasal 28mg 24 dispositivos no primeiro mês e, após, 12 dispositivos no segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto meses.

**Uso contínuo?** -

**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:** CLORIDRATO DE ESCETAMINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** há múltiplos 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 ESCETAMINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE ESCETAMINA

**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 ESCETAMINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A escetamina age como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (15). É um fármaco bastante recente: o medicamento novo, Spravato®, possui registro, como medicamento, na ANVISA desde novembro de 2021. Trata-se de um mecanismo de ação inovador, que promete oferecer alívio dos sintomas depressivos em cerca de um dia. A escetamina é um enantiômetro (ou seja, uma molécula muito parecida) da cetamina. A cetamina é uma substância utilizada há mais de cinquenta anos como anestésico, especialmente na medicina veterinária. Denominada de K, Special K, Super K, vitamina K, entre outros, a cetamina é usada informalmente de forma recreacional e possui risco de dependência química (16,17). A escetamina, em sua apresentação intranasal, é prescrita em duas fases: de indução, entre uma e quatro semanas, quando é prescrita, mais comumente, na dose de 56 ou 84 mg ao dia e de manutenção, de cinco a oito semanas, quando se recomenda dose semanal de 56 ou 84 mg ao dia.

Fedgchin e colaboradores (2019) compararam a associação de escetamina com antidepressivo (n=231) com placebo com antidepressivos (n=113) em pacientes com depressão resistente (18). Para isso, organizaram um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, comparado com placebo (substância ativa), denominado de Transform-1. Nele, foram excluídos pacientes com ideação ou tentativa de suicídio nos seis meses anteriores ao estudo, bem como pacientes com história de dependência química, com possibilidade de transtorno de humor bipolar e com sintomas psicóticos. Depois de quatro semanas de tratamento, não se identificou diferença estatisticamente significativa entre escetamina e placebo. Os eventos adversos mais comuns foram náusea (29,4% versus 10,6%), tontura (25,1% versus 8,8%), dissociação (26,8% versus 3,5%), dor de cabeça (20,3% versus 16,8%), e vertigem (20,8% versus 1,8%).

No ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e comparado com placebo (substância ativa), Transform-2, Popova e colaboradores (2019) também compararam a associação de escetamina com antidepressivos (n=114) com placebo combinado a antidepressivos (n=109) (19). Novamente, pacientes com ideação ou tentativa de suicídio nos seis meses anteriores ao estudo, bem como pacientes com história de dependência química, com possibilidade de transtorno de humor bipolar e com sintomas psicóticos foram excluídos do estudo. Depois de 28 dias de tratamento, verificou-se redução dos sintomas depressivos por meio da pontuação da escala de sintomas depressivos de Montgomery-Åsberg (diferença das médias dos mínimos quadrados de -4,0 com intervalo de confiança de 95% de -7,31 a -0,64) às custas de importantes eventos adversos (dissociação, tonturas, vertigens, disgeusia), que levaram 7% dos participantes a descontinuar o tratamento, em comparação com 0,9% do grupo controle.

Os participantes que atingiram a remissão dos sintomas, tanto do estudo Transform-1 quanto Transform-2, foram encaminhados para o estudo Sustain-1, que avaliou o tratamento de manutenção com escetamina (20). Nele, o desfecho principal foi recaída da doença, ou seja, ocorrência de novo episódio depressivo. Um total de 176 participantes alcançou a remissão dos sintomas. Dentre eles, 24 (26,7%) no grupo escetamina associado a antidepressivo e 39 (45,3%) no grupo placebo combinado a antidepressivo tiveram recaída (P=0.003 com número necessário para tratar de 6). De forma que o tratamento com escetamina, adjunto a

antidepressivo, diminuiu o risco de recaída em 51% (taxa de risco de 0,49 com intervalo de confiança de 95%, 0,29 a 0,84) entre os pacientes que alcançaram remissão estável de episódio depressivo resistente.

Revisão sistemática sumarizou a eficácia e segurança da escetamina no tratamento de depressão resistente (21). Foram identificados cinco ensaios clínicos. Em todos, a escetamina foi comparada com placebo. Concluiu-se que a escetamina parece ser eficaz no tratamento de depressão resistente; contudo, há ressalvas com relação a sua superioridade se comparada a outros tratamentos adjuntos, como antipsicóticos e antidepressivos.

Em revisão realizada para a presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de escetamina no tratamento de episódio depressivo.

Divulgada pelo governo canadense, está disponível para consulta um sumário das evidências atualmente disponíveis, no qual não consta análise de custo-efetividade (22). A análise do governo britânico encontra-se, atualmente, em desenvolvimento com previsão de divulgação em 22 de junho de 2022 (23).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** quando associada à antidepressivo, maiores taxas de remissão dos sintomas depressivos em comparação ao placebo; contudo, segue inconclusiva superioridade a outros tratamentos adjuntos (estabilizadores de humor, antipsicóticos e antidepressivos) e impacto em ideação e comportamento suicida.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** CLORIDRATO DE ESCETAMINA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Trata-se de um medicamento recente com potencial eficácia e segurança no tratamento de episódio depressivo resistente, quando comparado ao placebo. Contudo, com base nas evidências atualmente disponíveis, não se pode garantir superioridade aos medicamentos atualmente disponíveis pelo SUS, que podem ser utilizados tanto em monoterapia quanto em uso associado. Para justificar seu custo elevado, faz-se necessário estudos comprovando sua superioridade aos fármacos atualmente disponíveis no SUS, bem como avaliações de custo-efetividade.

**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 HG, 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 HU, 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 HJ, 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 SJ, Stewart R, Kang HJ, Kim SY, Bae KY, Kim JM, 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, Gargas 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.](#)

**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, INIC1, Página 20), o caso em tela possui diagnóstico de Transtorno Depressivo Recorrente. Atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave com risco de suicídio. Fez uso prévio de fluoxetina, sertralina, clomipramina, imipramina, amitriptilina, venlafaxina, paroxetina, quetiapina e escitalopram em doses otimizadas, por tempo mínimo de uso, sendo interrompidos por ausência de resposta. Nesse contexto, pleiteia o fármaco escetamina para uso intranasal por seis meses.

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.