



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM
SAÚDE (ATS) Nº 312**

Solicitante: Dr. Alfredo Rolim Pereira

Número do processo: 0003468-

46.2019.8.06.0136

Data: 19/08/19

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	5
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	7
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	9
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	10
7. Conclusões	10
8. Respostas aos questionamentos	10
9. Referências	12



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Trata-se de pedido de avaliação a respeito dos medicamentos REMERON ODT® 30mg (mirtazapina) e COGLIVE® 16 mg (bromidrato de galantamina) para paciente do sexo masculino, portador de Alzheimer e Transtorno de Ansiedade, codificados pela médica assistente como CID 10 - G30, Doença de Alzheimer e CID 10 F41 Outros transtornos ansiosos.

2) Considerações teóricas

A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Estudos de prevalência estimam um total de aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença. As estimativas de custo total de saúde com pacientes com DA e outras demências foram de 236 bilhões de dólares para 2016 nos EUA, e os custos globais com demência aumentaram de 604 bilhões de dólares em 2010 para 818 bilhões de dólares em 2015. As taxas de incidência de DA aumentam exponencialmente com a idade. No Brasil, um estudo utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de



demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos. A taxa de incidência foi de 7,7 por 1.000 pessoas/ano no estudo de São Paulo (4) e de 14,8 por 1.000 pessoas/ano no estudo do Rio Grande do Sul. Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente .

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As suas alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou nos sistemas neurotransmissores. As mudanças estruturais incluem os envelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados, indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém, sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico córtico-basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico. Além da degeneração do sistema colinérgico, ocorre também aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-Daspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-



isoxazolepropiónico no córtex cerebral e hipocampo ao longo da evolução da DA.

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma situação comum, caracterizada por preocupação excessiva e crônica sobre diferentes temas, associada a tensão aumentada. É o transtorno de ansiedade mais comum na atenção primária, estando entre os dez motivos gerais mais comuns de consulta. Uma pessoa com transtorno de ansiedade generalizada normalmente se sente irritada e tem sintomas físicos, como inquietação, fadiga fácil e tensão muscular. Pode ter problemas de concentração e de sono. Para fazer um diagnóstico, os sintomas devem estar presentes por pelo menos seis meses e causar desconforto clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes.

Um aspecto essencial é a preocupação constante concomitante aos sintomas somáticos e psíquicos. Os receios mais frequentes são: medo de adoecer, de que algo negativo aconteça com seus familiares, de não conseguir cumprir com compromissos profissionais ou financeiros. No curso do transtorno, é comum a preocupação mudar de foco. É especialmente comum entre donas de casa e, entre os homens, mais comum entre os solteiros/separados e desempregados.

O reconhecimento de transtornos de ansiedade na atenção primária é pobre, e apenas uma minoria das pessoas com transtornos de ansiedade recebem algum tratamento. Quando ansiedade coexiste com depressão é comum que os sintomas depressivos sejam reconhecidos sem a detecção do transtorno de ansiedade subjacente. Apesar de considerável variabilidade entre os transtornos de ansiedade, eles costumam estar associados a incapacidades prolongadas, podendo ter um longo curso de remissões e recidivas. Podem



ser muito perturbadores para as pessoas afetadas, suas famílias, amigos e cuidadores. Transtornos de ansiedade normalmente ocorrem associados entre si, ou com outros problemas como depressão e abuso de substâncias. O tratamento deve ser oferecido logo que possível, na própria atenção primária, e pode ser feito com farmacoterapia, psicoterapia ou combinação de ambos.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A medicação Mirtazapina é indicada no tratamento de episódios de depressão maior, quadro clínico não relatado pela médica assistente como apresentado pelo paciente, sendo o uso para tratamento de ansiedade considerado *off-label*. Ainda, estudos que objetivaram verificar a eficácia de tal medicação para o tratamento de ansiedade encontraram que análise de intenção de tratar não mostrou diferença entre a mirtazapina e o placebo nos escores absolutos da LSAS (escala de ansiedade), com uma redução média de $13,5 \pm 16,9$ e $11,2 \pm 17,8$, respectivamente, e do número de respondedores, 13 e 13%, respectivamente. Em conclusão, a mirtazapina (30-45 mg / dia) não foi eficaz no transtorno de ansiedade generalizada.

Atualmente, existem alguns fármacos, tratamentos psicoterápicos e técnicas comportamentais com evidências científicas de efetividade nos diversos transtornos de ansiedade. Não existe evidência de superioridade de um sobre o outro. O tratamento disponível no local deve ser oferecido no momento do diagnóstico e monitorado em consultas subsequentes para avaliar resposta e eventual necessidade de mudança.

Caso médico assistente conclua haver necessidade de tratamento medicamentoso, deve ser selecionado um inibidor seletivo de recaptação de



serotonina (ISRS). Benzodiazepínicos não devem ser oferecidos para tratamento de TAG na atenção primária ou secundária, a não ser como medida de curto prazo durante crises. Antipsicóticos não devem ser oferecidos como tratamento para TAG na atenção primária, e só devem ser prescritos para esta condição em qualquer cenário quando especificamente indicados. O fármaco ISRS disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2013) é o cloridrato de fluoxetina, na forma de cápsulas ou comprimidos de 20 mg.

O tratamento da Doença de Alzheimer deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos. Os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. A conclusão geral das meta-análises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 sobre a segurança e eficácia de tratamento clínico para demência devido a DA é a de que os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos campos cognitivos e na função global, sendo indicados em casos de demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.



4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

O medicamento REMERON ODT® 15mg (mirtazapina) NÃO possui registro na Anvisa para o tratamento de ansiedade e o medicamento COGLIVE® 16 mg (bromidrato de galantamina) possui registro na Anvisa sob o Nº MS 1.0033.0181. O medicamento REMERON ODT® 15mg (mirtazapina) está indicado em bula para o tratamento da depressão e o medicamento COGLIVE® 16 mg (bromidrato de galantamina) está indicado em bula para o tratamento da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada com ou sem doença vascular cerebral relevante.

Medicamento REMERON ODT® 30mg (mirtazapina)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO REMERON (SCHERING-PLOUGH INDUSTRIA FARMACÊUTICA) 15mg 15 MG COM ORODISPERSIVEIS CT BL AL X 30			
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA (BULA): 1 comprimido ao dia			
	PMC ICMS 18%	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio do tratamento anual
	R\$ 272,47	R\$ 157,36	R\$ 157,36	R\$ 1.888,32
PMC: preço Máximo ao Consumidor PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019				

Medicamento COGLIVE® 16mg (bromidrato de	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO COGLIVE (LIBBS) 16 MG CAP DURA LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA (BULA): 1 comprimido ao dia



galantamina) ...	PMC ICMS 18%	PMVG 0%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio do tratamento anual
	R\$ 192,63	R\$ 91,23	R\$ 91,23	R\$ 1,094,76
PMC: preço Máximo ao Consumidor PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019				

5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

O medicamento mirtazapina não é disponibilizado pelo SUS, no entanto, são disponibilizados os medicamentos abaixo para o tratamento da depressão pelo SUS.

- Medicamentos antidepressivos disponibilizados no Elenco de Medicamentos do Estado do Ceará para a Atenção Básica (RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 169/2018) e no Elenco complementar da Atenção Básica (RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 171/2018):

ANTIDEPRESSIVOS – ELENCO BÁSICO:

- Amitriptilina (cloridrato de) 25 mg comp
- Clomipramina (cloridrato de) 25 mg comp
- Fluoxetina (cloridrato de) 20 mg comp ou caps
- Nortriptilina (cloridrato de) 25 mg caps

ANTIDEPRESSIVOS – ELENCO COMPLEMENTAR DA ATENÇÃO BÁSICA (SECUNDÁRIO):

- Citalopram 20 mg comp
- Paroxetina cloridrato 20 mg comp
- Venlafaxina cloridrato 75 mg comp ou caps
- Sertralina 50mg



OBS: Os Municípios têm autonomia de programarem ou não os medicamentos pertencentes ao elenco estadual.

O medicamento galantamina é disponibilizado pelo SUS, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017), como também outros medicamentos abaixo citados.

- Medicamentos disponibilizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017):

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg.
- Rivastigmina: -cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL.
- adesivos transdérmicos de 5 cm² contendo 9 mg de rivastigmina com percentual de liberação de 4,6 mg/24 h e de 10 cm² contendo 18 mg de rivastigmina, percentual de liberação de 9,5 mg/24 h.
- Memantina: comprimidos revestidos de 10mg.

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Com relação ao medicamento mirtazapina 15mg, não há registro de pedido de incorporação na CONIEC. Já o medicamento bromidrato de galantamina 16 mg está incorporado como opção terapêutica no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer (PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017).



7) Conclusões

A medicação REMERON® (Mirtazapina) não é aprovada pela ANVISA para o quadro clínico do paciente atestado pela médica assistente, sendo o uso para tratamento de ansiedade considerado *off-label*. Ainda, estudos mostram que a mirtazapina (30-45 mg / dia) não foi eficaz no transtorno de ansiedade generalizada. Estão disponíveis outras medicações no SUS para o tratamento do quadro do paciente com eficácia comprovada.

A medicação COLGLIVE® (bromidrato de galantamina) está incorporada como opção terapêutica no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer do Ministério da Saúde.

8) Respostas aos Questionamentos

- 1) O medicamento requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: NÃO.

- 2) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou é contra-indicada para o caso do autor.

Resposta: SIM. Subsídios insuficiente para afirmar com convicção.

- 3) O medicamento neste processo é aprovado pela ANVISA e foi incorporado ao SUS?

Resposta: NÃO.

- 4) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?



Resposta: Sem mais a acrescentar.

- 5) Considerando as respostas anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o medicamento prescrito e requerido juridicamente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomet? Em caso de resposta negativa, apontar alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: NÃO.

Medicamentos antidepressivos disponibilizados no Elenco de Medicamentos do Estado do Ceará para a Atenção Básica (RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 169/2018) e no Elenco complementar da Atenção Básica (RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 171/2018):

ANTIDEPRESSIVOS – ELENCO BÁSICO:

- Amitriptilina (cloridrato de) 25 mg comp
- Clomipramina (cloridrato de) 25 mg comp
- Fluoxetina (cloridrato de) 20 mg comp ou caps
- Nortriptilina (cloridrato de) 25 mg caps

ANTIDEPRESSIVOS – ELENCO COMPLEMENTAR DA ATENÇÃO BÁSICA (SECUNDÁRIO):

- Citalopram 20 mg comp
- Paroxetina cloridrato 20 mg comp
- Venlafaxina cloridrato 75 mg comp ou caps
- Sertralina 50mg

9) Referências



- 1) BRASIL. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.
- 2) CEARÁ. RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 169/2018.
- 3) CEARÁ. RESOLUÇÃO CIB/CE Nº 171/2018.
- 4) SCHUTTERS, Sara IJ et al. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **International clinical psychopharmacology**, v. 25, n. 5, p. 302-304, 2010.
- 5) Bula da medicação REMERON SOLTAB® (mirtazapina). Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. 04/02/2019.