



NOTA TÉCNICA NÚMERO 514

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. André de Carvalho Amorim

Vara: Vara Única da Comarca de Reriutaba

Número do processo: 0001075-85.2019.8.06.0157

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS: 10/12/2020

Data do Parecer: 17/12/2020

Tipo de solicitação: Medicamento

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	8
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	8
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	8
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	11



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso dos medicamentos **duloxetina**, na dose de 90 mg ao dia, e **olanzapina**, na dose de 5 mg ao dia, para paciente com o diagnóstico de depressão recorrente tratado previamente com venlafaxina.

2) Considerações teóricas

A depressão é uma condição médica comum, crônica e recorrente. Está frequentemente associada a incapacitação funcional e comprometimento da saúde física. Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar, além de uma maior utilização de serviços de saúde. No entanto, a depressão é sub-diagnosticada e sub-tratada. Em torno de 50% a 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico. Muitas vezes, os pacientes deprimidos também não recebem tratamentos suficientemente adequados e específicos. A morbimortalidade associada à depressão pode ser em boa parte prevenida (em torno de 70%) com o tratamento correto.

A primeira regra básica para o manejo de uma síndrome depressiva é o acolhimento. Quando sofrem de depressão, as pessoas costumam ter opiniões infundadas e depreciativas sobre si, sua vida e seu futuro. O profissional não deve deslegitimar ou julgar os sentimentos vivenciados pela pessoa, mas oferecer-lhe um espaço de escuta e acolhida para que ela possa expô-los com segurança e privacidade, buscando incentivá-la a dizer qual o seu entendimento sobre a causa dos seus sintomas. Deve-se investigar a existência de qualquer situação de maus tratos, violência ou outros estressores e, na medida do possível, cuidar das questões sociais com a ajuda de recursos da comunidade. O profissional deve também identificar a rede de suporte da pessoa e envolver, com a concordância do paciente, os membros da família que o apoiam.



Deve-se estimular a participação em grupos e, quando possível e com o cuidado de não ser invasivo e/ou impositivo, estimular a participação em atividades sociais e comunitárias. Pode-se identificar e aproveitar as habilidades e os pontos fortes da pessoa e ativamente encorajá-la a retomar suas atividades sociais anteriores.

Para episódios depressivos considerados leves, não é mandatório o uso de antidepressivos de início, pois alguns casos têm remissão dos sintomas com abordagens terapêuticas não farmacológicas. Esses pacientes devem ser monitorados e, se não houver melhora, a conduta deve ser rediscutida com a equipe de referência.

Pessoas com ideação, comportamento e/ou histórico de tentativa de suicídio devem ser monitoradas com maior frequência e deve-se assegurar que tenham acesso a uma quantidade limitada do medicamento devido ao risco de ingestão de sobredoses com motivação suicida.

A automedicação deve ser sempre desencorajada, visto que é muito comum, principalmente com uso de benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, alprazolam, bromazepam etc.). Essas medicações têm um grande potencial de causar dependência física e psíquica, pioram sintomas cognitivos e causam abstinência que acaba por piorar sintomas ansiosos e insônia.

Tratamento farmacológico combinado às psicoterapias, atividades físicas e de grupo, socialização e reintegração familiar são necessários na maioria dos casos. Há diferentes classes de medicações antidepressivas, com ações terapêuticas, efeitos colaterais e métodos de uso diferentes. Hoje, o SUS padroniza e disponibiliza duas classes principais de antidepressivos conhecidos: os tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina etc) e os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina - ISRS (fluoxetina, citalopram, sertralina etc.), além de medicações que funcionam como coadjuvantes no tratamento farmacológico, como os benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, alprazolam etc.), antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, risperidona, olanzapina, ziprasidona) e estabilizadores do humor/anticonvulsivantes (carbonato de lítio, ácido valproico, carbamazepina).

Todos os tratamentos antidepressivos farmacológicos podem levar até três semanas para iniciar seus efeitos terapêuticos, podendo causar uma série de efeitos



colaterais nessas primeiras semanas, tais como cefaleia, boca seca, constipação intestinal, alterações do sono (sonhos vívidos, despertares frequentes), sonolência diurna, vertigem, náusea, alterações do apetite (diminuição ou aumento), ganho ponderal. Disfunção sexual (redução na libido, tempo mais prolongado ou mesmo dificuldade para atingir o orgasmo) é um efeito muito comum durante o tratamento.

De forma geral, os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento dos transtornos depressivos e dos transtornos de ansiedade. Um dos ISRS, a fluoxetina, está incluída tanto na lista de medicamentos essenciais elaborada pela OMS como na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponibilizada pelo SUS em Unidades municipais e Estaduais de Saúde.

Constatado refratariedade ao tratamento com um ISRS (uso em doses máximas terapêuticas por um período mínimo de 6 semanas), o agente pode ser substituído por um segundo medicamento do mesmo grupo farmacológico ou por um antidepressivo de outro grupo, como os Antidepressivos Tricíclicos (ADT), os inibidores não-reversíveis da monoamina-oxidases e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN), grupo que inclui duloxetina ou os antidepressivos atípicos. Se pertinente, a dose dos agentes pode ser aumentada, ou os antidepressivos podem ser combinados entre si. Em casos selecionados, outros fármacos como lítio, antipsicóticos como a olanzapina ou outro antidepressivo como a mirtazapina podem ser considerados.

O SUS disponibiliza três antidepressivos do grupo dos ADT: a amitriptilina, a clomipramina e a nortriptilina, medicamentos incluídos na RENAME e na lista de medicamentos essenciais da OMS. Convém ressaltar que os medicamentos considerados essenciais pela OMS são aqueles com eficácia comprovada por vastos estudos científicos para grande percentual da população mundial. Portanto, não havendo nenhuma contraindicação formal, todo tratamento deve ser iniciado por um medicamento incluído nesta lista. No caso da depressão indica-se, portanto, iniciar tratamento com o uso da fluoxetina e, como segunda opção, um antidepressivo tricíclico (amitriptilina, clomipramina ou nortriptilina).



3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

DULOXETINA

A eficácia da duloxetina no tratamento do transtorno depressivo maior foi estabelecida em quatro estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e com dose fixa em pacientes adultos em tratamento ambulatorial (18 a 83 anos). Em dois estudos, os pacientes foram randomizados para receber duloxetina 60 mg, uma vez ao dia (N=123 e N=128, respectivamente) ou placebo (N=122 e N=139, respectivamente), por 9 semanas. No terceiro estudo, os pacientes foram randomizados para receber duloxetina 20 ou 40 mg, duas vezes ao dia (N=86 e N=91, respectivamente) ou placebo (N=89), por 8 semanas. No quarto estudo, os pacientes foram randomizados para receber duloxetina 40 ou 60 mg, duas vezes ao dia (N=95 e N=93, respectivamente) ou placebo (N=93), por 8 semanas. Em todos os estudos, duloxetina demonstrou superioridade sobre o placebo quanto à melhora na pontuação total da Escala de Hamilton de Avaliação da Depressão de 17 itens (HAMD-17).

O papel da duloxetina também foi avaliado em doentes refratários à terapia inicial da depressão. Um estudo de 16 semanas envolveu 566 pacientes com depressão maior unipolar que foram inicialmente tratados com escitalopram de rótulo aberto (10 mg por dia) por quatro semanas e mostraram melhora mínima (<30% de redução dos sintomas basais). Os pacientes foram aleatoriamente designados para mudar imediatamente para duloxetina (60 a 120 mg por dia) por 12 semanas, ou continuar escitalopram (10 a 20 mg por dia) por mais quatro semanas. Os pacientes que receberam escitalopram por oito semanas foram avaliados quanto à resposta (redução dos sintomas basais ≥ 50 por cento); os que responderam permaneceram com escitalopram durante o ensaio, enquanto os que não responderam mudaram para a duloxetina. A remissão na semana 16 ocorreu em mais pacientes que mudaram imediatamente após quatro semanas de tratamento aberto, em comparação com pacientes que foram designados para a outra estratégia de tratamento (43% vs 36%).

OLANZAPINA



O benefício de antipsicóticos de segunda geração, tais como olanzapina, aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, quetiapina, risperidona e ziprasidona para o tratamento agudo da depressão tem sido demonstrado em estudos clínicos. Uma meta-análise de 2009 comparou a eficácia da adição de um antipsicótico de segunda geração com placebo em 3480 pacientes com depressão que haviam falhado à monoterapia com um antidepressivo. Os autores encontraram uma maior taxa de remissão com o antipsicótico (31% vs. 17%), assim como uma maior incidência de descontinuação por toxicidade no grupo experimental (9% vs 2%). A melhora dos sintomas depressivos ocorreu principalmente nas primeiras duas semanas de uso; é improvável que os doentes que tiveram melhora inferior a 25% em relação à linha de base até a quarta semana de tratamento tenham resposta subsequente.

Em pacientes com depressão maior que falharam a múltiplos regimes e responderam a um antipsicótico de segunda geração, é razoável continuar a medicação para prevenir recidiva. Um estudo de manutenção comparou a associação de fluoxetina e olanzapina com fluoxetine em monoterapia. Houve menor recorrência nos pacientes que receberam a terapia combinada (16% vs 32%).

Apesar de a eficácia dos antipsicóticos de segunda geração ser estabelecida, a magnitude do benefício tem sido questionada. Por exemplo, pacientes tratados com quetiapina em três estudos clínicos tiveram efeito clínico pequeno, além de eventos adversos significativos como síndrome metabólica.

Em uma análise combinada de dois estudos randomizados, os eventos adversos que ocorreram de forma mais frequentes entre pacientes tratados com olanzapina foram: perda de peso, aumento do apetite, boca seca, sonolência, edema periférico e hipercolesterolemia.

Apesar de o uso da olanzapina estar presente em diretrizes de manejo da depressão de difícil controle, o medicamento está aprovado no Brasil para o tratamento de transtorno bipolar ou esquizofrênico, mas não da depressão.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial

ABRETIA®

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Princípio ativo	CLORIDRATO DE DULOXETINA
Registro ANVISA	103900192
Vencimento do registro	02/2027
Categoria regulatória	Medicamento similar
Possui Genérico ou Similar	Sim
Apresentação	Comprimidos de 30 mg e 60 mg
Laboratório	FARMOQUÍMICA S/A
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> - transtorno depressivo maior; - dor neuropática periférica diabética; - fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); - estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; - estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; - transtorno de ansiedade generalizada.

Nome comercial	ZYPREXA®
Princípio ativo	Olanzapina
Registro ANVISA	112600021
Vencimento do registro	03/2027
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Sim
Apresentação	Comprimidos de 2,5, 5, 7,5, 10 e 15 mg
Laboratório	ELI LILLY DO BRASIL LTDA
Indicação conforme bula	<p>- ZYPREXA é indicado para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses em adultos, nas quais sintomas positivos (exemplo: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (exemplo: afeto diminuído, isolamento emocional/social e pobreza de linguagem) são proeminentes. ZYPREXA alivia também os sintomas afetivos secundários, comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. ZYPREXA é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes adultos que responderam ao tratamento inicial.</p> <p>ZYPREXA é indicado, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos de transtorno bipolar em pacientes adultos, com ou sem sintomas psicóticos e, com ou sem ciclagem rápida. ZYPREXA é indicado para prolongar o tempo de eutímia e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.</p>

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (BRASIL, ANVISA 2020) (Acesso 06 dez 2020)



5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da duloxetina ao SUS. A CONITEC recomendou a incorporação da olanzapina para o tratamento do transtorno afetivo bipolar, mas não para a terapia da depressão.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O SUS oferece estratégia de cuidado conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para transtorno bipolar, mas não para depressão.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

São opções fornecidas pelo SUS:

- Cloridrato de amitriptilina 25 mg e 75 mg
- Cloridrato de nortriptilina 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg
- Cloridrato de fluoxetina 20 mg
- Cloridrato de clomipramina, 10 mg e 25 mg

No entanto, o relatório médico anexado não cita medicamentos usados anteriormente. Em cópia de receita que consta do processo, identifica-se o uso prévio de venlafaxina. O médico assistente não esclarece se o paciente utilizou algum agente disponibilizado pelo SUS para o tratamento após falha a um agente de primeira linha.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, acessada em 17/12/2020 (BRASIL, ANVISA, 2020).

Duloxetina (similar de menor custo)	ICMS 18%			Custo médio mensal	Custo médio anualizado
	PF	PMC	PMVG [#]		

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

DEPRASIL (DR. REDDYS DO BRASIL)	86,48	69,11	70,06	840,83
60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL/AL X 30				
DEPRASIL (DR. REDDYS DO BRASIL)	49,89	39,87	40,42	485,08
30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL/AL X 30				
Total			110,48	1325,91

Duloxetine (similar solicitado pelo médico assistente)	ICMS 18%			Custo médio mensal	Custo médio anualizado
	PF	PMC	PMVG [#]		
ABRETIA (FARMOQUÍMICA)	215,56		172,25	87,32	1.047,85
30 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 60					
ABRETIA (FARMOQUÍMICA)	221,21		176,77	179,22	2.150,70
60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL PLAS TRANS X 30					
Total				266,54	3.198,54

Olanzapina (medicamento de referência)	ICMS 18%			Custo médio mensal	Custo médio anualizado
	PF	PMC	PMVG [#]		
ZYPREXA (ELI LILLY DO BRASIL)	356,17		284,62	309,18	3.710,22
5 MG COM ORODISPERSÍVEL CT BL AL/AL X 28 ** CAP **					

Olanzapina (similar de menor custo)	ICMS 18%			Custo médio mensal	Custo médio anualizado
	PF	PMC	PMVG [#]		
EXPOLID (SANOFI-AVENTIS)	69,70		55,70	56,47	677,68
5 MG COM REV CT BL AL/					

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



AL X 30 ** CAP **

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

**Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.*

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.*

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

A parte autora é portadora de depressão recorrente previamente tratada com venlafaxina e solicita terapia subsequente com a combinação de duloxetina e olanzapina. A duloxetina é um agente aprovado para o tratamento da depressão e faz parte das diretrizes de manejo da doença recorrente. Não é disponibilizada pelo SUS. A olanzapina é um antipsicótico de segunda geração útil no tratamento da depressão resistente, mas não aprovado no Brasil com esta indicação. O SUS fornece terapia de segunda linha com antidepressivos tricíclicos. Não há informação sobre o uso anterior pela parte autora de agentes antidepressivos disponibilizados pelo SUS após falha à terapia inicial. O tratamento solicitado tem um custo anual de R\$ 2.003,59, se calculado a partir dos similares de menor valor; e de R\$ 6.908,76, se precificado com base no similar da duloxetina solicitado pelo médico assistente e pela apresentação de referência da olanzapina.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) O medicamento é incorporado ao SUS?

A duloxetina não é incorporada ao SUS. A olanzapina é incorporada ao SUS para o tratamento do transtorno afetivo bipolar, mas não para a terapia da depressão.

b) Há medicamentos ou alternativas terapêuticas ofertados pelo SUS conforme a sequência progressiva da linha de cuidado PDCT?

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Sim. Constatado refratariedade ao tratamento com um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, o antidepressivo pode ser substituído por um segundo medicamento do mesmo grupo farmacológico ou por um agente com outro mecanismo de ação, como os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores não-reversíveis da monoamina-oxidases e os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN), grupo que inclui duloxetine ou os antidepressivos atípicos. Se pertinente, a dose dos agentes pode ser aumentada, ou os antidepressivos podem ser combinados entre si. Em casos selecionados, outros fármacos como lítio, antipsicóticos como a olanzapina ou outro antidepressivo como a mirtazapina podem ser considerados. O SUS disponibiliza três antidepressivos do grupo dos ADT: a amitriptilina, a clomipramina e a nortriptilina. Não há informação se o paciente usou algum dos tratamentos de segunda linha disponibilizados pelo SUS no passado.

c) O tratamento fornecido pelo SUS é ineficaz, inefetivo ou inseguro?

O tratamento de segunda linha com um antidepressivo tricíclico é eficaz e seguro, faz parte das diretrizes de manejo da doença e é fornecido pelo SUS. Não há informação se o paciente fez uso de um agente tricíclico anteriormente.

d) Há evidência científica sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento pleiteado?

Sim, os medicamentos pleiteados têm eficácia documentada no caso da parte autora e tem toxicidade manejável. A olanzapina, contudo, não tem aprovação no Brasil para uso em depressão.

11) Referências

American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx> (Accessed on April 17, 2012).



Cleare A, Pariente CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29:459.

Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14:334.

Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments? *Am J Psychiatry* 2010; 167:1445.

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155:772.

Malhi GS, Hitching R, Berk M, et al. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2013; :6.

Lester H, Gilbody S. Choosing a second generation antidepressant for treatment of major depressive disorder. *BMJ* 2012; 344:e1014.