

## *RESPOSTA RÁPIDA 223/2014*

### *Informações sobre Cymbalta®, Donaren®, Lamotrigina e Olanzapina no tratamento da depressão*

<b>SOLICITANTE</b>	Dra Herilene de Oliveira Andrade Juíza de Direito Comarca de Itapecerica
<b>NÚMERO DO PROCESSO</b>	Nº 0335.14.875-6
<b>DATA</b>	28/04/2014
<b>SOLICITAÇÃO</b>	<p>Ao NATS,</p> <p>Solicito parecer acerca do(s) insumo(s) em uso pela parte autora quanto ao fornecimento e substituíbilidade, no prazo de quarenta e oito horas, conforme documentos médicos que seguem anexo.</p> <p>Atenciosamente,</p> <p>Herilene de Oliveira Andrade Juíza de Direito Comarca de Itapecerica</p> <p>Solicitação Lamotrigina 50mg, Donaren® 50mg, Olanzapina 2,5mg e Cymbalta® 60mg para paciente com diagnostico de depressão grave.</p>

**CONSIDERAÇÕES  
INICIAIS**

**Depressão:**

Diante de seu potencial de causar confusão, é importante diferenciar os múltiplos usos do termo “depressão”. Depressão pode se referir a uma variação normal do estado de humor de um indivíduo, a um sintoma associado a diferentes transtornos mentais ou a uma síndrome específica caracterizada por uma constelação de sinais e sintomas. São vários os diagnósticos associados a síndromes depressivas.

. A alteração psíquica fundamental da depressão enquanto transtorno mental ou síndrome é a alteração do humor ou afeto. Assim sendo, os sintomas mais marcantes são o humor triste e o desânimo. A estes se associam uma multiplicidade de outros sintomas afetivos, instintivos, neurovegetativos, ideativos e cognitivos, relativos à autoavaliação, à psicomotricidade, à vontade, eventualmente associados também a sintomas psicossomáticos.

De acordo com o CID 10, em um episódios depressivos típicos, o indivíduo sofre de humor deprimido, energia reduzida e perda de interesse e prazer, levando a uma fadigabilidade aumentada e atividade diminuída. . Um episódio depressivo pode ser leve, moderado ou grave. Em alguns casos, também sintomas psicóticos como delírios e alucinações podem estar associados ao quadro clínico.

As categorias de Episódios Depressivos são usadas para episódio depressivo único e primeiro. Episódios depressivos subsequentes devem ser classificados como F33\_ ( Transtorno Depressivo Recorrente). A diferenciação entre episódios depressivos leves, moderado e grave baseia-se em um julgamento clínico complicado que é envolve o número, tipo e gravidade dos sintomas presentes.

**Tratamento:**

Para melhor estabelecer o tratamento de um quadro depressivo, é preciso ter claro o diagnóstico. Assim, quando a depressão é sintoma de outro transtorno mental como, por exemplo, de uma psicose, ou de uma patologia orgânica, geralmente ocorre remissão dos sintomas depressivos apenas com o tratamento da patologia primária. Em se tratando de um episódio depressivo primário, é preciso que se estabeleça a gravidade do quadro ( leve, moderado ou grave) e a existência ou não de sintomas psicóticos associados. Se o episódio depressivo está associado ao Transtorno bipolar, o tratamento deve considerar o risco de “viragem maníaca” ( eclosão de um episódio de mania caracterizado por exaltação do humor).

Tanto a OMS quanto o NICE (National Institute of Clinical Excellence – UK) recomendam que o tratamento inicial de um transtorno depressivo leve a moderado seja através de estratégias psicológicas e ambientais. Para tanto, o SUS oferece atendimento psicológico em diversas Unidades Municipais e Estaduais de Saúde. O tratamento farmacológico deve ser indicado quando os

sintomas depressivos se mostrem persistentes apesar dos tratamentos não farmacológicos empenhados.

O tratamento farmacológico de primeira linha das síndromes depressivas é realizado com agentes antidepressivos. Existe hoje uma grande variedade de medicamentos antidepressivos disponíveis no mercado. No entanto, não existem diferenças significativas entre eles no que concerne à sua eficácia, não havendo, portanto, critérios objetivos para escolha do medicamento a ser usado. Esta deve ser feita a partir de critérios subjetivos, dentre os quais custo e acessibilidade devem ser considerados.

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) este 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 da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) ou os antidepressivos atípicos. O SUS disponibiliza três antidepressivos do grupo dos ADT, quais sejam: a Amitriptilina, a Clomipramina e a Nortriptilina, medicamentos estes incluídos não só na RENAME como 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, pois, iniciar tratamento com o uso da fluoxetina e, como segunda opção, um antidepressivo tricíclico (Amitriptilina, Clomipramina ou Nortriptilina).

De acordo com princípios básicos da psicofarmacoterapia, sempre que possível a monoterapia deve ser privilegiada no tratamento de uma determinada doença. Mas estratégias de potencialização de um agente antidepressivo estão indicadas em alguns casos de depressão resistente.

Existem várias possibilidades neste sentido. A associação entre dois antidepressivos de diferentes grupos como um ISRS e um ADT e a associação de um agente antidepressivo com o Carbonato de lítio, ambos integralmente disponíveis no SUS, são algumas das associações com melhores evidências de efetividade no tratamento da depressão resistente. Antipsicóticos de segunda geração, como a **Olanzapina** são bem indicados como terapia adjuntiva aos antidepressivos no tratamento da depressão resistente.

Tanto os antipsicóticos de primeira geração quanto os de segunda geração estão indicados no tratamento do transtorno depressivo grave com sintomas psicóticos, associados a um agente antidepressivo. Consta no RENAME dois

	<p>antipsicóticos de primeira geração: Haloperidol e Clorpromazina, medicamentos estes que devem ser disponibilizados pelo SUS em Unidades municipais de saúde. Uma vez constatado refratariedade aos antipsicóticos de primeira geração ou quando paciente desenvolve intolerância importante aos efeitos colaterais destes está indicado o uso de antipsicóticos de segunda geração.</p> <p>Não foram encontradas evidências científicas consistentes que corroborem a associação da <b>Lamotrigina</b> a um antidepressivo no tratamento de um transtorno depressivo. Também não foram encontradas evidências científicas minimamente consistentes de melhor efetividade da associação de 3 ou mais medicamentos no tratamento da depressão resistente ou refratária.</p>
<p><b>ESCLARECIMENTOS SOBRE OS MEDICAMENTOS</b></p>	<p><b>Cymbalta®</b></p> <p><b>Princípio ativo:</b> Duloxetina</p> <p><b>Nome comercial (medicamento de referencia) :</b> Cymbalta®</p> <p><b>Nome comercial ( medicamentos similares) :</b> Velija®</p> <p><b>Genéricos:</b> Ainda não existe no Brasil genéricos com este princípio ativo</p> <p><b>Apresentação:</b> Capsulas de 30mg e de 60mg</p> <p><b>Mecanismo de Ação/Grupo Farmacológico:</b> A Duloxetina é um agente antidepressivo que age no Sistema Nervoso Central inibindo a recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina. Portanto, pertence ao grupo dos antidepressivos Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)</p> <p><b>Indicações:</b> A Duloxetina é autorizada para o tratamento de síndromes depressivas graves (Depressão maior), dor neuropática associada a neuropatia diabética, fibromialgia, estados de dor crônica associados a dor lombar e a osteoartrite de joelho (indicação restrita para maiores de 40 anos) e em alguns casos de transtorno de ansiedade generalizada.</p> <p><b>Autorização da ANVISA:</b> Medicamento é autorizado pela ANVISA para as indicações acima.</p> <p><b>Fornecimento pelo SUS:</b> A Duloxetina não consta na RENAME e nem na lista de medicamentos especiais do Ministério da Saúde. Portanto, não é disponibilizada pelo SUS.</p> <p><b>Preço:</b> O Preço máximo ao consumidor estabelecido pela ANVISA para embalagem com 28 capsulas de 60 mg de <b>Cymbalta® é de R\$ 319,03</b>. Já o preço máximo ao consumidor para embalagem de 30 capsulas de 60mg do similar <b>Velija® é de R\$ 109,99</b>, não havendo justificativas clinicas ou científicas para escolha marca de maior custo.</p> <p><b>Substitutibilidade:</b> Em princípio, a Duloxetina pode ser substituída por um dos agentes antidepressivos disponíveis no SUS, quais sejam, Fluoxetina, Amitritpilina, Nortriptilina e Clomipramina.</p>

## **DONAREN®**

**Medicamento de Referencia:** Donaren®

**Princípio Ativo:** Cloridrato de Trazodona

**Similares e genéricos :** Não existem (patente exclusiva no Brasil da Apsen Farmacêutica SA)

**Mecanismo de ação:** O Cloridrato de trazodona é um agente antidepressivo derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis. No ser humano, seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Acredita-se que sua ação terapêutica esteja relacionada com a inibição da recaptação da serotonina e antagonismo dos receptores serotoninérgicos, sendo também um fraco bloqueador histamínico.

**Indicação:** Depressão com ou sem episódios de ansiedade. Dor neurogênica (neuropatia diabética) e outros tipos de dores crônicas. Tratamento da Depressão Maior.

**Aprovação pela ANVISA:** O Trazodone é liberado pela ANVISA e pelo FDA para as indicações acima.

**Apresentação:** Comprimidos de 50mg, 100mg e 150mg

**Posologia usual :** 50 a 150mg/dia

**Fornecimento pelo SUS:** Este medicamento não consta na RENAME nem na Relação de medicamentos especiais de alto custo e, portanto, não é disponibilizado pelo SUS

**Preço :** Preço máximo ao Consumidor estabelecido pela ANVISA para caixa com 60 comprimidos de 50mg de Donaren® em Minas Gerais é de R\$ 62,69.

## **Olanzapina**

**Princípio ativo:** Olanzapina

**Nome comercial do medicamento de referencia:** Zyprexa®

**Nome comercial de medicamentos similares:** Opinox®, Axonium®, Expolid®, Neupine®, Olazofren®, Zap®, Zopine°

**Genericos:** Disponíveis no Brasil

**Grupo Farmacológico:** A Olanzapina é um agente antipsicótico de segunda geração (ou atípico).

**Dose terapêutica:** Varia entre 5 e 20mg/dia

**Indicações:** Tratamento de episódios agudos e de manutenção da esquizofrenia e de outras psicoses. Tratamento em monoterapia ou em associação de episódios agudos de mania ou mistos do transtorno afetivo bipolar, com ou sem sintomas psicóticos. Tratamento de manutenção de transtorno afetivo bipolar, quando é indicada para prolongar o tempo e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, misto ou depressivo.

**Autorização da ANVISA:** A Olanzapina é autorizada pela ANVISA para uso em todas as indicações acima.

Apesar de evidências científicas de sua eficácia no tratamento de episódios agudos de depressão como terapia adjuntiva, associados a um antidepressivos e de tratamento de sintomas comportamentais da Doença de Alzheimer, **este medicamento não é autorizado pela ANVISA para tais fins.**

**Custo:** O custo da embalagem com 28 ou 30 comprimidos de Olanzapina de 05mg varia entre R\$ 63,62 e R\$ 396,54

**Fornecimento pelo SUS:** a Olanzapina está incluída na lista de medicamentos especiais de alto custo do Ministério da Saúde para tratamento da esquizofrenia refratária. Portanto, é disponibilizada pela Secretaria Estadual de Saúde exclusivamente para esta finalidade, mediante protocolo específico. A Olanzapina não é fornecida pelo SUS para demais indicações.

**Substitutibilidade:** Como terapia adjuntiva no tratamento da depressão resistente, a Olanzapina pode ser, em princípio, ser substituída pelo Carbonato de lítio ou por um segundo antidepressivo disponível no SUS.

### **Lamotrigina**

**Princípio ativo:** Lamotrigina

**Grupo Farmacológico:** A Lamotrigina é um agente antiepilético (ou anticonvulsivante)

**Indicações:** Tratamento de crises convulsivas parciais e crises convulsivas generalizadas, em monoterapia ou em terapia combinada. Tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut .Tratamento do transtorno afetivo bipolar, no controle de crises agudas de mania e na terapia de manutenção.

**Autorização da ANVISA:** A Lamotrigina é autorizada pela ANVISA apenas para uso no tratamento de crises epiléticas. Contudo, o FDA autoriza seu uso em todas as indicações acima, havendo fortes evidências científicas de sua eficácia no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut bem como no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar.

A Lamotrigina não é autorizada pela ANVISA e nem pela FDA para tratamento transtorno depressivos.

**Fornecimento pelo SUS:** A Lamotrigina consta na lista de Medicamentos Especiais do Ministério de Saúde para tratamento da Epilepsia Refratária, sendo disponibilizado pela Secretaria Estadual de Saúde mediante protocolo específico exclusivamente para tal finalidade.

**Substitutibilidade:** Conforme descrito acima, o SUS oferece outros medicamentos que podem ser usados em monoterapia ou em associação no tratamento das doenças da requerente, tais como a Fluoxetina, a Nortriptilina, a Clomipramina, Diazepan, Clonazepan, Carbonato de lítio.

## CONCLUSÕES

- ✓ Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) são considerados tratamento farmacológico de primeira linha para tratamento de síndromes depressivas;
- ✓ Consta na RENAME e, portanto, deve ser disponibilizado pelo SUS através de unidades municipais de saúde, um ISRS, qual seja a **Fluoxetina** ,
- ✓ O SUS disponibiliza ainda antidepressivos de outro grupo farmacológico, os antidepressivos tricíclicos, que podem ser indicados em caso de refratariedade ou intolerância importante a Fluoxetina;
- ✓ Um antidepressivo do grupo dos IRSN, como a **Duloxetina** está indicado para o tratamento da doença da Requerente, desde que comprovado refratariedade ou intolerância importante aos ISRS. Caso indispensável uso da Duloxetina, a escolha deve recair sobre a marca de menor custo.
- ✓ **Donaren®(Trazodona)** é também um agente antidepressivo indicado seja em monoterapia, seja associado a um ISRS, para o tratamento de transtornos depressivos refratários, mas não é medicamento de primeira escolha.
- ✓ **O SUS disponibiliza alternativas terapêuticas de igual eficácia clínica e cuja indicação deve obrigatoriamente anteceder a indicação do Donaren® ou do Cymbalta®, seja em monoterapia, seja como terapia adjuntiva a um primeiro agente antidepressivo disponibilizado pelo SUS**
- ✓ **Olanzapina**, enquanto terapia adjuntiva no tratamento de um episódio depressivo pode ser substituída por um segundo agente antidepressivo ou pelo Carbonato de lítio.
- ✓ A indicação de Olanzapina em caso de quadros depressivos resistentes, que tenham se mostrado refratários às diversas possibilidades de associação medicamentosa disponíveis no SUS para tratamento de um quadro depressivo resistente é uma opção válida enquanto terapia adjuntiva.
- ✓ **Lamotrigina**: não foram encontradas evidências científicas consistentes que corroborem a indicação da Lamotrigina no tratamento da doença que acometem a Requerente, sendo que este medicamento não é autorizado nem pela ANVISA nem pelo FDA para tal uso;

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Evidencias científicas fortes indicam que a associação de psicoterapia a farmacoterapia está associada a melhores respostas ao tratamento de episódios depressivos, independente da gravidade deste.</li> <li>✓ O SUS oferece atendimento psicológico em diversas unidades municipais e estaduais de saúde;</li> <li>✓ Não foram encontradas evidencias científicas que corroborem a associação de 3 ou mais psicofármacos no tratamento de síndromes depressivas.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>REFERENCIAS</b></p>	<p>1. Craig Nelson , MD : <b>“Unipolar depression in adults: Treatment with second-generation antipsychotics”</b> disponível em: <a href="http://www.uptodate.com">www.uptodate.com</a>; Literature review current through: Feb 2014.   This topic last updated: Out 27, 2013 . <b>2. “Depression in adults/ Clinical Evidences/Treatment”</b> disponível em <a href="http://bestpractice.bmj.com">http://bestpractice.bmj.com</a>, last uptadet: jan/2013. <b>3.</b> Katon, Wayne &amp; Ciechanowski, Paul: <b>“Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment”</b>; disponível em: <a href="http://www.uptodate.com">www.uptodate.com</a> ; Literature review current through: Feb 2014.   This topic last updated: Fev 24, 2014. <b>4.</b> NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence: “ Depression: treatment and management of depression in adults”; NICE Clinical Guideline nº90; issued oct/2009, last updated may/2013; disponível em: <a href="http://www.nice.org.uk">http://www.nice.org.uk</a> . <b>5.</b> Thase, Michael MD &amp; Connolly, K Ryan MD: <b>“Unipolar depression in adults: Treatment of resistant depression”</b>; disponível em: <a href="http://www.uptodate.com">www.uptodate.com</a>; Literature review current through: Dec 2013.   This topic last updated: Dez 23, 2013. <b>6.</b> World Health Organization : <b>“Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID 10”</b> Ed Artes Medicas, Porto Alegres,1993. <b>7.</b> World Health Organization: Pharmacological treatment of mental disorder in primary health care”; Washington, 2010. <b>8.</b> <a href="http://www.portal.avisa.gov.br/anvisa">www.portal.avisa.gov.br/anvisa</a> acesso em 10/04/2014.</p>