Nota Técnica 348565

Data de conclusão: 15/05/2025 23:23:52

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Putinga/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 Lajeado

Tecnologia 348565-A

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

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: Cloridrato de bupropiona 150mg, uso contínuo. Tomar 1 comprimido pela manhã (30 comprimidos por mês).

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 BUPROPIONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, estão disponíveis antidepressivos, como a fluoxetina, além do cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e sertralina, esta última disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (25).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

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 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 (26). 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 uma revisão sistemática (RS) com meta-análise de ECRs comparando eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos (27). 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 HAM-D. Foram incluídos 117 ECRs, 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 à duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina. Mais precisamente, comparando a sertralina (medicamento disponível pelo SUS) com a bupropiona, foram encontrados 3 ECRs, 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 bupropiona e sertralina. Em relação à fluoxetina (medicamento também disponível pelo SUS), foram incluídos 3 ECRs, totalizando 740 pacientes. Novamente, não foi observado 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 bupropiona e fluoxetina.

Uma RS com meta-análise em rede, foi conduzida para comparar a eficácia de 21 antidepressivos no tratamento de TDM (28). Foram incluídos 522 ECRs, duplo-cegos e controlados na meta-análise, totalizando 87.052 pacientes. A 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 ao placebo. Contudo, em comparação com alternativas disponíveis pelo SUS, 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE BUPROPIONA	150 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL X 30	13	R$ 53,01	R$ 689,13

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta ao painel CMED e aos dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo de tratamento para um ano.
Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando bupropiona com as 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 relevante, entre os antidepressivos disponíveis (incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina, tricíclicos e inibidores da recaptação da noradrenalina e dopamina), de forma que tolerabilidade e custo seriam determinantes na escolha de reembolso (29).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: espera-se eficácia e segurança equivalentes 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: As evidências científicas disponíveis demonstram benefício de uso de bupropiona quando comparada a placebo. Não foi, contudo, observada superioridade ao tratamento ativo, como sertralina e fluoxetina, fármacos disponíveis no sistema público de saúde.
Por fim, mesmo que fosse comprovada a superioridade da bupropiona em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo, que tem potencial de provocar importante impacto orçamentário no sistema de saúde com prejuízo indireto à toda população assistida pelo SUS, considerando a prevalência das condições para as quais é elegível.

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. UpToDate. 2022. Unipolar depression in adults: Assessment and diagnosis. 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
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. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
16. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
17. 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.
18. 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).
19. 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).
20. 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.
21. 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).
22. 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.
23. 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).
24. 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.
25. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Portaria nº 995 de 23 de setembro de 2022. Atualiza o elenco de medicamentos dispensados em caráter especial no Estado do Rio Grande d o Sul da PT SES n º 670/2010. Publicado no Caderno do Governo (DOE) do Rio Grande do Sul em 26 de setembro de 2022. Disponível em: https://admin.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202209/26151638-portaria-especial-atualizacao.pdf
26. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos - 5ed: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015. 1697 p.
27. 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.
28. 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. The Lancet. 7 de abril de 2018;391(10128):1357–66.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Major Depressive Disorder – Focused Critical Appraisal of a Network Meta-Analysis. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Venlifit OD®, Quetros®, Prysma® e Bupium XL® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como venlafaxina, quetiapina, eszopiclona e bupropiona, respectivamente.
A parte autora apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de depressão grave, de difícil manejo, com presença de ideação suicida nos momentos de “fortes recaídas” e histórico de internações psiquiátricas (número não informado). É descrito tratamento farmacológico prévio com “todas as alternativas disponíveis na rede pública de saúde” visando o controle da depressão e surtos psicóticos. Especificamente, é relatado o uso de sertralina, fluoxetina, amitriptilina, cloridrato de clorpromazina, imipramina, carbonato de lítio e carbamazepina; no entanto, não há informações sobre doses e respectivos tempos de tratamentos, nem sobre os esquemas terapêuticos em que cada fármaco esteve inserido. Todos os tratamentos foram considerados ineficazes e indutores de efeitos adversos de sedação e ganho de peso excessivo, impossibilitando a continuidade. Após iniciar tratamento com os fármacos pleiteados, segundo laudo médico, houve melhora dos sintomas da doença, retorno ao convívio social e com a família e ausência de novas internações. Atualmente, a parte encontra-se

estável sob o uso do tratamento pleiteado (Evento 9, LAUDO2; Evento 45, LAUDO1, RECEIT3). Em abril de 2024, foi concedido tutela provisória de urgência para o tratamento em análise (Evento 12, DESPADEC1).
Neste contexto, é pleiteado tratamento com bupropiona, venlafaxina, quetiapina e eszopiclona. A presente nota técnica versará sobre o uso de bupropiona para o tratamento de Transtorno Depressivo Maior. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
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, o 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 primária 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).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (15). Mensurados por meio da Escala de Depressão de Hamilton (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 (16). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia.
Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (17). De fato, meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstram eficácia de amitriptilina (18), citalopram (19), duloxetina (20), escitalopram (18), imipramina (19), mirtazapina (21), paroxetina (22), sertralina (23), 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 (1,24).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (24). 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 (16,24). 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).

Tecnologia 348565-B

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

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 VENLAFAXINA

Via de administração: VO

Posologia: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

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 VENLAFAXINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, estão disponíveis antidepressivos, como a fluoxetina, além do cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e sertralina, esta última disponível pelo Programa de Medicamentos Especiais da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (19).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

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 VENLAFAXINA

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 VENLAFAXINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A venlafaxina é um antidepressivo cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina; com isso, tem-se aumento dos seus níveis nas sinapses (local de contato entre neurônios, onde ocorre a transmissão de impulsos nervosos de uma célula para outra) (20). As ações serotoninérgicas da venlafaxina, como redução da ansiedade, são observadas em doses baixas, já suas ações noradrenérgicas, como aumento da eficácia antidepressiva, aparecem à medida que se eleva a dose (21). A venlafaxina é indicada no tratamento do Transtorno Depressivo Maior e de diversos transtornos de ansiedade, como o Transtorno de Ansiedade Generalizada, mas também o Transtorno de Ansiedade Social ou Fobia Social e o Transtorno do Pa?nico.
Meta-análise de ensaios clínicos randomizados buscou comparar especificamente a eficácia e tolerabilidade da venlafaxina com, principalmente, fluoxetina (18 estudos) e paroxetina (8 estudos) (22). Para isso foram incluídos 31 estudos, somando 656 pacientes com diagnóstico de TDM grave. Constatou-se que a remissão dos sintomas, avaliada pela Escala de Depressão de Hamilton, ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com venlafaxina (OR 1,6; IC95% 1,1-2,2). Não se considerou eventos adversos.
Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou eficácia e tolerabilidade de 12 antidepressivos para tratamento de TDM em adultos (23). Foram incluídos

117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e, por fim, 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 venlafaxina, foram encontrados 5 ensaios clínicos randomizados, somando 611 pacientes. A sertralina mostrou-se igualmente eficaz (OR 0,87; IC95% 0,59–1,29) e tolerável (OR 0,56; IC95% 0,24–1,33), uma vez que os intervalos de confiança das estimativas de OR incluíram o valor 1, que representa a nulidade - não diferença. Por fim, a sertralina foi considerada a opção de fármaco com melhor equilíbrio possível entre eficácia e aceitabilidade. Nessa linha, o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, The National Institute for Health and Care Excellence ou NICE) recomenda, na escolha do antidepressivo, considerar o risco elevado de overdose da venlafaxina se utilizada em, por exemplo, tentativas de suicídio, bem como o risco aumentado de interrupção do tratamento em decorrência de eventos adversos (24).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE VENLAFAXINA	150 MG CAP DURA LIB PROL CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30	13	R$ 79,01	R$ 1.027,13

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
A venlafaxina é produzida e comercializada por diferentes laboratórios farmacêuticos. Com base em consulta ao painel CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2023, e na posologia prescrita, elaborou-se a tabela acima.
Em revisão realizada para presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando venlafaxina com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM, tanto nacionais quanto internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução e remissão dos sintomas de TDM com superioridade em comparação ao placebo, mas eficácia e segurança comparáveis às alternativas disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE VENLAFAXINA

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 cuja eficácia e segurança equiparam-se à venlafaxina. Dentre elas, diversas disponibilizadas pelo SUS.
Apesar de descrito o uso prévio da maioria das alternativas disponíveis, para que um tratamento seja considerado refratário é necessário considerar uso por tempo suficiente em dose usual, seguido de tempo suficiente em dose otimizada, assim como o uso combinado de fármacos de diferentes classes farmacológicas, compondo diferentes esquemas terapêuticos.
Dessa forma, portanto, não há elementos no caso em tela, que indiquem o esgotamento das opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações descritas nos documentos médicos apresentados.

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. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42(10):1439–46.
7. 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.
8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
9. 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.
10. 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).
11. 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).
12. 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.
13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest

controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147(1–3):451–4.
14. 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).
15. 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.
16. 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).
17. 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.
18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
19. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Portaria nº 995 de 23 de setembro de 2022. Atualiza o elenco de medicamentos dispensados em caráter especial no Estado do Rio Grande d o Sul da PT SES n º 670/2010. Publicado no Caderno do Governo (DOE) do Rio Grande do Sul em 26 de setembro de 2022. Disponível em: https://admin.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202209/26151638-portaria-especial-atualizacao.pdf
20. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(10):e0185865.
21. Stahl SMP, Psicofarmacologia SM. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. Bras REIS Irismar. 2014;
22. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Moeller HJ, Jiang Q, Ninan PT, et al. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;259(6):329–39.
23. 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.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. 2009. Available in: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Venlifit OD®, Quetros®, Prysma® e Bupium XL® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como venlafaxina, quetiapina, eszopiclona e bupropiona, respectivamente.
A parte autora apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de depressão grave, de

difícil manejo, com presença de ideação suicida nos momentos de “fortes recaídas” e histórico de internações psiquiátricas (número não informado). É descrito tratamento farmacológico prévio com “todas as alternativas disponíveis na rede pública de saúde” visando o controle da depressão e surtos psicóticos. Especificamente, é relatado o uso de sertralina, fluoxetina, amitriptilina, cloridrato de clorpromazina, imipramina, carbonato de lítio e carbamazepina; no entanto, não há informações sobre doses e respectivos tempos de tratamentos, nem sobre os esquemas terapêuticos em que cada fármaco esteve inserido. Todos os tratamentos foram considerados ineficazes e indutores de efeitos adversos de sedação e ganho de peso excessivo, impossibilitando a continuidade. Após iniciar tratamento com os fármacos pleiteados, segundo laudo médico, houve melhora dos sintomas da doença, retorno ao convívio social e com a família e ausência de novas internações. Atualmente, a parte encontra-se estável sob o uso do tratamento pleiteado (Evento 9, LAUDO2; Evento 45, LAUDO1, RECEIT3). Em abril de 2024, foi concedido tutela provisória de urgência para o tratamento em análise (Evento 12, DESPADEC1).

Neste contexto, é pleiteado tratamento com venlafaxina, quetiapina, eszopiclona e bupropiona. A presente nota técnica versará sobre o uso da venlafaxina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.

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). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (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.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13) , mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), 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 (17). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17).

Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). 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).

Tecnologia 348565-C

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

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: ESZOPICLONA

Via de administração: VO

Posologia: Eszopiclona 3mg - Uso contínuo. Tomar 1 comprimido à noite.

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: ESZOPICLONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, clonazepam, diazepam, além de antidepressivos e anticonvulsivantes.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ESZOPICLONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ESZOPICLONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ESZOPICLONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A eszopiclona é um fármaco classificado como hipnótico não-benzodiazepínico (droga Z) (14). Seu mecanismo de ação possui semelhanças com os medicamentos benzodiazepínicos: depende da interação com receptores GABAérgicos (principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central) (15). Caracteriza-se pelo rápido início de ação, útil na indução do sono, mas também age na manutenção do sono (16). Seus principais efeitos adversos são alterações no estado de alerta e na coordenação motora, por isso se desaconselha a condução de veículos motorizados ou a realização de atividades que exijam alerta mental total na manhã seguinte. Trata-se, ainda, de um medicamento com risco de dependência e abuso. A posologia indicada é de 1 a 3 mg ao dia.
Publicada em 2017, uma revisão sistemática (RS) de dados submetidos ao U.S. Food and Drug Administration avaliou a efetividade de hipnóticos não-benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon e zolpidem) (17). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados (ECR), duplo-cegos e paralelos controlados por placebo. Treze estudos, totalizando 4.378 participantes, foram incluídos. As drogas Z reduziram a latência de sono aferida tanto pelo exame polissonografia quanto pelos participantes de forma subjetiva (diferença de média ponderada padronizada (SWMD) -0,36; IC95% -0,57 a -0,16 e SWMD -0,33; IC95% -0,62 a -0,04, respectivamente), o que representa uma redução da latência do sono de 22 minutos (?33 a ?11 minutos). Concluiu-se que o tamanho de efeito é reduzido e que, provavelmente, não representaria ganho em desfechos clinicamente relevantes, como qualidade de vida.
Acredita-se que, para justificar o custo, a eszopiclona deveria mostrar-se superior às

alternativas disponíveis pelo SUS, como os benzodiazepínicos. Em estudo observacional alemão, questionou-se uma amostra aleatória de 1.350 médicos clínicos e 600 farmacêuticos clínicos acerca de diferenças de efetividade e tolerabilidade de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (18). Conforme impressão dos clínicos, não há diferença de efetividade, mas os hipnóticos não-benzodiazepínicos foram mais comumente associados a sintomas de abstinência. Nessa linha, RS de ECR comparou hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos (19). Foram incluídos 24 estudos, somando 3.909 participantes. Após comparações diversas, não foram encontradas diferenças em latência do sono, duração total do sono, qualidade do sono e eventos adversos entre as classes de hipnóticos.

A eficácia comparativa e de longo prazo de hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos no tratamento de insônia é incerta (20). Há, contudo, certeza acerca de eventos adversos decorrentes do uso de hipnóticos por mais de 6 meses. Por exemplo, conforme observado em RS com meta-análise, que investigou a associação entre hipnóticos não-benzodiazepínicos e fraturas (21). Com base em 14 estudos, que somaram 830.877 participantes, concluiu-se que hipnóticos não-benzodiazepínicos associaram-se a risco aumentado de fraturas (razão de chances 1,63; IC95% 1,42 a 1,87). Questiona-se, ainda, a possibilidade de dano cognitivo associado ao uso crônico de hipnóticos não-benzodiazepínicos (22,23).

Ainda, publicada em 2022, no periódico Lancet, RS com metanálise em rede comparou a eficácia e tolerabilidade de intervenções farmacológicas para o manejo agudo e a longo prazo do transtorno de insônia em adultos (24). Foram incluídos 154 estudos duplo-cegos, randomizados e controlados (30 intervenções e 44.089 participantes) na meta-análise em rede. Em termos de tratamento agudo, benzodiazepínicos, eszopiclona, zolpidem e zopiclona foram mais eficazes e pior tolerados do que placebo no tratamento de insônia. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em eficácia e tolerabilidade entre benzodiazepínicos e eszopiclona.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Eszopiclona	3 MG COM REV19 CT BL AL AL X 20		R$ 51,74	R$ 983,06

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em julho de 2024, considerando os dados de prescrição juntados ao processo e posterior consulta ao painel CMED, foi elaborada a tabela acima com base no medicamento de menor valor.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, no contexto brasileiro, para o uso da tecnologia na condição em questão. O National Institute for Health and Care Excellence, do governo britânico, recomenda que, devido à falta de evidências convincentes indicando maior eficácia de hipnóticos não-benzodiazepínicos (zopiclona, zaleplon, zolpidem), quando

comparado aos hipnóticos benzodiazepínicos, o medicamento com o menor custo de compra (levando em consideração a dose diária necessária e o preço do produto por dose) seja prescrito (25).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da latência do sono em cerca de 20 minutos, com eficácia equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS e riscos importantes decorrentes do uso prolongado.

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

Conclusão

Tecnologia: ESZOPICLONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme observado nas evidências científicas disponíveis, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de insônia, incluindo as opções disponibilizadas no SUS. Nessa linha, frisa-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas na rede pública de saúde para o tratamento da insônia relacionada ao transtorno da depressão maior.
Além disso, é possível observar que a eficácia e a tolerabilidade da eszopiclona é semelhante a dos benzodiazepínicos. No entanto, somam-se à possibilidade de uso das alternativas disponíveis no SUS, as incertezas quanto à segurança do tratamento da eszopiclona, quando prescrito em longo prazo.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.
4. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
5. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447–53.
6. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.
7. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=

default&display_rank=1
8. Neubauer DN. Pharmacotherapy for insomnia in adults. UpToDate. 2024. Avaliable in: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
9. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.
10. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2020;172(5):325–36.
11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700.
12. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(8):923–47.
13. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. 2017;36:S43–7.
14. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone. Drugs. 1998;55(2):277–302.
15. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
16. Brielmaier BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. Em Taylor & Francis; 2006. p. 54–9.
17. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. Bmj. 2012;345.
18. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. GMS Ger Med Sci. 2013;11.
19. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. 2004;8(24):iii–x.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Evaluation of Interventions for the Management of Insomnia: A Review of Reviews. 2020. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/op0527_insomnia_clinical-evaluation-corrected.pdf
21. Treves N, Perlman A, Kolenberg Geron L, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018;47(2):201–8.
22. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. J Clin Exp Neuropsychol. 2014;36(7):691–700.
23. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. J Med Toxicol. 2013;9(2):163–71.
24. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2022;400(10347):170–84.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. 2004. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta77

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Venlifit OD®, Quetros®, Prysma® e Bupium XL® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como venlafaxina, quetiapina, eszopiclona e bupropiona, respectivamente.
A parte autora apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de depressão grave, de difícil manejo, com presença de ideação suicida nos momentos de “fortes recaídas” e histórico de internações psiquiátricas (número não informado). É descrito tratamento farmacológico prévio com “todas as alternativas disponíveis na rede pública de saúde” visando o controle da depressão e surtos psicóticos. Especificamente, é relatado o uso de sertralina, fluoxetina, amitriptilina, cloridrato de clorpromazina, imipramina, carbonato de lítio e carbamazepina; no entanto, não há informações sobre doses e respectivos tempos de tratamentos, nem sobre os esquemas terapêuticos em que cada fármaco esteve inserido. Todos os tratamentos foram considerados ineficazes e indutores de efeitos adversos de sedação e ganho de peso excessivo, impossibilitando a continuidade. Após iniciar tratamento com os fármacos pleiteados, segundo laudo médico, houve melhora dos sintomas da doença, retorno ao convívio social e com a família e ausência de novas internações. Atualmente, a parte encontra-se estável sob o uso do tratamento pleiteado (Evento 9, LAUDO2; Evento 45, LAUDO1, RECEIT3). Em abril de 2024, foi concedido tutela provisória de urgência para o tratamento em análise (Evento 12, DESPADEC1).
Apesar de não ficar claro a indicação de uso da eszopiclona, tendo em vista sua indicação em registro, compreende-se que este fármaco foi prescrito para indução de sedação noturna e consequente manejo da insônia relacionada ao Transtorno da Depressão Maior (TDM). Sendo prescrito, portanto, para o uso noturno (Evento 45, RECEIT3).
Neste contexto, é pleiteado tratamento com eszopiclona, venlafaxina, quetiapina e bupropiona. A presente nota técnica versará sobre o uso da eszpiclona para o tratamento de insônia de paciente com diagnóstico de TDM. As avaliações referentes aos demais medicamentos constam em notas técnicas independentes, juntadas aos autos neste mesmo evento.
A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto 10 e 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, três vezes na semana por mais de três meses (3). Enquanto a insônia aguda normalmente associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica, usualmente, é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC).
Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna, dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono. A sobreposição de sintomas dificulta o diagnóstico de insônia na vigência de episódio depressivo (4). A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de,

pelo menos, um ano em 74% deles (5). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (6).
O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (7). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (8). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (9–13).

Tecnologia 348565-D

CID: F33.2 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave sem sintomas psicóticos.

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: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Via de administração: VO

Posologia: Quetiapina 100mg, uso contínuo. Tomar 1 comprimido à noite.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim. Estão disponíveis agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) para insônia aguda ou de ajustamento. Para o tratamento da condição de base, estão disponíveis antidepressivos, como amitriptilina, sertralina e fluoxetina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A quetiapina é um antipsicótico

atípico (13), cujo perfil de ação diferencia-se dos demais antipsicóticos (14). Além de agir inibindo múltiplos receptores de serotonina (associados à ação antidepressiva) e de dopamina (relacionados com atividade antipsicótica), a quetiapina interage com receptores noradrenérgicos e histamínicos (ação sedativa). Em adultos, é indicada para o tratamento da esquizofrenia e de transtorno afetivo bipolar, nas doses de 200 a 800 mg/dia. Na dose prescrita ao caso em tela, a quetiapina é frequentemente utilizada na condição off-label, como sedativo-hipnótico, no tratamento de insônia (15).

Uma revisão sistemática (RS) buscou avaliar a eficácia e tolerabilidade do uso de antipsicóticos atípicos no tratamento de insônia (16). Foi identificado apenas 1 ensaio clínico randomizado (ECR), considerado de baixa qualidade metodológica, que incluiu apenas 13 participantes. Após duas semanas de seguimento, a quetiapina não diferiu estatisticamente do placebo em tempo total de sono (diferença média de 52,68 minutos; IC95% -27,27 a 132,6), de redução na latência do sono (diferença média de 72,44 minutos; IC95% -2,65 a 147,5) ou de satisfação com a qualidade do sono (diferença média de 6,16; IC95% -12,32 a 24,64). Recomendou-se, portanto, que se evite uso de antipsicóticos atípicos como primeira linha de tratamento da insônia.

Especificamente para o tratamento de TDM, antipsicóticos atípicos, como a quetiapina e a risperidona, podem ser utilizados como adjuntos ao tratamento com antidepressivo, quando há TDM resistente ao tratamento (17–19). Contudo, nesse contexto, as doses prescritas são superiores à utilizada pela parte autora. RS com metanálise em rede comparou a eficácia e a tolerabilidade dos antipsicóticos atípicos no tratamento adjunto de TDM resistente ao tratamento (17). Foram identificados 17 ECR, totalizando 4.422 participantes. No que tange eficácia, todos os antipsicóticos atípicos mostraram-se superiores ao placebo. Em termos de tolerabilidade, um número maior de participantes interrompeu o tratamento em decorrência de eventos adversos associados à quetiapina do que à risperidona, medicamento disponível pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Nessa linha, uma RS, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia de múltiplos tratamentos farmacológicos no tratamento de TDM resistente ao tratamento (19). Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, totalizando 2.731 participantes. Dentre eles, 3 estudos avaliaram a quetiapina como tratamento adjunto ao antidepressivo, em comparação ao placebo. Com base em evidência de elevada qualidade metodológica, o acréscimo da quetiapina mostrou-se eficaz na redução dos sintomas depressivos em pacientes com TDM resistente ao tratamento, em doses entre 250 e 350 mg ao dia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Hemifumarato de quetiapina	100 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30	13	R$ 110,29	R$ 1.433,77

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Atualmente, o hemifumarato de quetiapina é comercializado por inúmeras empresas. Em consulta ao painel CMED, em julho de 2024, e a partir dos dados de prescrição acostados ao processo, a tabela acima foi elaborada, estimando o custo para 1 ano de tratamento.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade, no contexto nacional ou internacional, sobre o uso de quetiapina no tratamento de insônia em indivíduos acometidos por TDM.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: na posologia prescrita à parte autora, não se espera superioridade ao placebo no alívio da insônia nem impacto nos sintomas depressivos é indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: HEMIFUMARATO DE QUETIAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A posologia prescrita justifica o parecer desfavorável, fundamentalmente, pela incerteza de benefício do uso de quetiapina tanto no tratamento de insônia, quanto do Transtorno Depressivo Maior. Ademais, existem alternativas terapêuticas mais bem estudadas para a condição do caso em tela e disponíveis pelo SUS.
Por fim, para o tratamento de insônia, trata-se de uma prescrição off-label - ou seja, que não está indicada em bula, tampouco regulamentada pelas agências regulamentadoras, justamente porque não foi devidamente avaliada por estudos científicos.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Bonnet M, Arand D. Evaluation and diagnosis of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-diagnosis-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

2. Bonnet MH, Arand DL. Risk factors, comorbidities, and consequences of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-comorbidities-and-consequences-of-insomnia-in-adults/print?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5

3. Thorpy M. International classification of sleep disorders. Em: Sleep disorders medicine. Springer; 2017. p. 475–84.

4. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med. 2009;169(5):447–53.

5. Ji X, Ivers H, Savard J, LeBlanc M, Morin CM. Residual symptoms after natural remission of insomnia: associations with relapse over 4 years. Sleep. 2019;42(8):zsz122.

6. Winkelman JW, Benca R, Eichler A. Overview of the treatment of insomnia in adults. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

7. Neubauer DN. Pharmacotherapy for insomnia in adults. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-insomnia-in-adults?search=insomnia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307–49.

9. Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, Chowdhuri S, Brock MS, Spevak C, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: synopsis of the 2019 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guidelines. Ann Intern Med. 2020;172(5):325–36.

10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017;26(6):675–700.

11. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(8):923–47.

12. Ree M, Junge M, Cunnington D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. Sleep Med. 2017;36:S43–7.

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

14. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press; 2021.

15. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, A Geoffroy P, Favre J, Simon N, et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. Curr Pharm Des. 2015;21(23):3280–97.

16. Thompson W, Quay TA, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep Med. 2016;22:13–7.

17. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(11):pyv060.

18. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults: a Cochrane Review. BJPsych Adv. 2022;28(1):2–3.

19. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment?resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(12).

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Inicialmente, cabe observar que Venlifit OD®, Quetros®, Prysma® e Bupium XL® são medicamentos designados pelas suas marcas comerciais, em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça. Por essa razão, serão tratados neste documento como venlafaxina, quetiapina, eszopiclona e bupropiona, respectivamente.
A parte autora apresenta laudos médicos informando o diagnóstico de depressão grave, de difícil manejo, com presença de ideação suicida nos momentos de “fortes recaídas” e histórico de internações psiquiátricas (número não informado). É descrito tratamento farmacológico prévio com “todas as alternativas disponíveis na rede pública de saúde” visando o controle da depressão e surtos psicóticos. Especificamente, é relatado o uso de sertralina, fluoxetina, amitriptilina, cloridrato de clorpromazina, imipramina, carbonato de lítio e carbamazepina; no entanto, não há informações sobre doses e respectivos tempos de tratamentos, nem sobre os esquemas terapêuticos em que cada fármaco esteve inserido. Todos os tratamentos foram considerados ineficazes e indutores de efeitos adversos de sedação e ganho de peso excessivo, impossibilitando a continuidade. Após iniciar tratamento com os fármacos pleiteados, segundo laudo médico, houve melhora dos sintomas da doença, retorno ao convívio social e com a família e ausência de novas internações. Atualmente, a parte encontra-se estável sob o uso do tratamento pleiteado (Evento 9, LAUDO2; Evento 45, LAUDO1, RECEIT3). Em abril de 2024, foi concedido tutela provisória de urgência para o tratamento em análise (Evento 12, DESPADEC1). Neste contexto, é pleiteado tratamento com eszopiclona, venlafaxina, quetiapina e bupropiona.
Apesar de não ficar claro a indicação de uso da quetiapina, tendo em vista sua indicação em registro e a dose prescrita, compreende-se que este fármaco foi prescrito para indução de sedação noturna e consequente manejo da insônia relacionada ao Transtorno Depressivo Maior (TDM). Sendo prescrito, portanto, para o uso noturno (Evento 45, RECEIT3).
A presente nota técnica versará sobre o uso da quetiapina para o tratamento de insônia de paciente com diagnóstico de TDM.
A insônia é uma das queixas mais frequentemente encontradas em consultório médico (1). As estimativas de prevalência variam de acordo com a definição de insônia utilizada: em pesquisas transversais de pacientes ambulatoriais, entre um terço e dois terços dos adultos referem sintomas de insônia de qualquer gravidade, enquanto 10 a 15% relataram insônia crônica com consequências diurnas (2). A insônia pode ser classificada em aguda ou de ajustamento, quando tem duração limitada a alguns dias ou poucas semanas (necessariamente menos de três meses), e crônica, quando acontece, pelo menos, 3 vezes na semana por mais de 3 meses (3). Enquanto a insônia aguda, normalmente, associa-se a episódios de estresse, a insônia crônica, usualmente, é secundária a outras patologias, como doenças psiquiátricas (como TDM) ou neurológicas (como o AVC).
Para o diagnóstico de insônia, além da dificuldade de iniciar ou de manter o sono, o paciente deve referir prejuízo em suas atividades diárias (1). Por exemplo, fadiga, sonolência diurna,

dificuldade de concentração, irritabilidade, perda de motivação, hiperatividade, agressividade ou preocupação excessiva com o sono.
A insônia é uma condição persistente e recorrente: estudo observacional incluindo 388 adultos com insônia evidenciou duração de, pelo menos, um ano em 74% deles (4). Dentre aqueles com resolução do episódio de insônia, 50% apresentaram recorrência ao longo de quatro anos de seguimento (5).
O tratamento de insônia se dá por meio da identificação e tratamento da causa de base (6). Por exemplo, o uso de estimulantes, como metilfenidato, pode interferir no sono e, nesse caso, o ajuste de dose ou retirada tende a resolver o quadro de insônia. Para o tratamento de insônia crônica, recomenda-se, como primeira linha, a terapia cognitivo-comportamental. Segue-se o tratamento farmacológico (7). Há quatro categorias de medicamentos disponíveis, conforme seus mecanismos de ação: 1- agonistas do receptor de benzodiazepina (clonazepam, diazepam, mas também eszopiclona, zaleplon e zolpidem), 2- antagonistas duplos do receptor de orexina (por exemplo, o suvorexant), 3- antagonistas do receptor de histamina (como a doxepina em baixa dose), e 4- agonistas do receptor de melatonina (por exemplo, o ramelteon). Apenas os agonistas do receptor de benzodiazepina (em especial o clonazepam e o diazepam) estão disponíveis no SUS. Embora off label, diretrizes internacionais sugerem uso de medicamentos sedativos, como a trazodona e a pregabalina, em baixas doses para o tratamento de insônia (8–12). O uso de quetiapina em baixas doses, especificamente, não é recomendado em função de seus efeitos adversos cardiometabólicos e da existência de alternativas mais seguras.