



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 535**

Solicitante: Juíza da 09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0271861-
22.2020.8.06.0001

Data: 16/02/2021

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	7
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	15
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	15
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	16
7. Conclusões	16
8. Respostas aos questionamentos	17
9. Referências	18



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso do DONAREN RETARD, OLOZAPINA, DEPAKOTE, ALPRAZOLAN E VENLAFAXINA para o tratamento do Transtorno afetivo bipolar (F31).

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania. É uma doença crônica que acarreta grande sofrimento, afetando negativamente a vida dos doentes em diversas áreas, em especial no trabalho, no lazer e nos relacionamentos interpessoais. O TAB resulta em prejuízo significativo e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Indivíduos com TAB também demonstram aumentos significativos na utilização de serviços de saúde ao longo da vida se comparados a pessoas sem outras doenças psiquiátricas.

A síndrome maníaca é um componente fundamental para o diagnóstico do TAB. Suas principais características são: exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora. Características associadas a essas são: aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquialia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade, o tipo e a cronicidade desses sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania.

Na hipomania, as alterações são mais moderadas e podem ou não resultar em sérios problemas para o indivíduo. Em episódios mais intensos, no entanto, elas comprometem profundamente a vida dos pacientes e de suas famílias.

Os episódios depressivos do TAB, em contraste direto com os episódios de mania, são geralmente caracterizados por uma lentificação ou diminuição de quase todos os aspectos de emoção e comportamento: velocidade de pensamento e fala, energia, sexualidade e capacidade de sentir prazer. Assim como nos episódios maníacos, a gravidade pode variar



consideravelmente – de uma discreta lentificação física e mental, com quase nenhuma distorção cognitiva ou perceptiva, até quadros graves, com delírios e alucinações. A depressão associada ao TAB em nada se diferencia quanto à sintomatologia em relação a outros quadros depressivos. É a história prévia de um episódio maníaco ou hipomaníaco ao longo da vida que define o quadro depressivo como depressão bipolar.

Enquanto a característica definidora do TAB do tipo I é o episódio maníaco, podendo ou não haver episódios depressivos, o TAB do tipo II é caracterizado por pelo menos um episódio depressivo associado a um episódio de hipomania.

Uma das razões para a dificuldade em se diagnosticar o TAB é o fato de que a ocorrência de sintomas depressivos é maior do que a de sintomas maníacos ou hipomaníacos durante o curso da doença, que frequentemente tem início com um episódio depressivo. Além disso, os pacientes tendem a buscar tratamento para sintomas depressivos com maior frequência do que para sintomas maníacos ou hipomaníacos, que muitas vezes não são prontamente reconhecidos.

O TAB é a quarta maior causa de prejuízo funcional entre os transtornos neuropsiquiátricos, sendo superado apenas por depressões unipolares, transtornos associados ao uso de álcool e a esquizofrenia. É responsável por 7% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidades relacionadas a doenças neuropsiquiátricas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

Estimativas de prevalência do TAB são consistentes em diferentes culturas e grupos étnicos, variando entre 0,4% e 1,6% em adultos. Estimativas mais recentes, que incluem o espectro mais amplo da doença, sugerem prevalências entre 4% e 5% da população geral, em estudos realizados nos Estados Unidos e nos Países Baixos. No Brasil, um estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005 encontrou uma prevalência ao longo da vida de 0,9%. Uma meta-análise publicada em 2015, que inclui 25 estudos de diferentes países, indica uma prevalência ao longo da vida de 1,06% para o TAB do tipo I.

Existe um risco consideravelmente aumentado de suicídio entre pessoas com TAB: é de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral, sendo que de 25% a 60% dos pacientes tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, e de 4% a 19% morrem por suicídio. O tratamento de manutenção em longo prazo reduz o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a importância do tratamento.



A idade média de surgimento do TAB encontra-se entre 17 e 21 anos, emergindo, portanto, nos anos formativos da vida de um indivíduo, o que causa impacto em seu desenvolvimento cognitivo e emocional e leva a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras, que podem ter repercussões para a vida toda. O foco do tratamento deve, portanto, envolver essas questões e procurar atingir melhorias em curto e longo prazo, a fim de diminuir o impacto da doença.

Diferentemente do que se acreditava décadas atrás, pacientes com TAB apresentam um prejuízo cognitivo não apenas em episódios de mania ou de depressão, mas também durante os períodos de eutimia (humor normal, adequado às circunstâncias ambientais). Devido às características de cronicidade e recorrência, evidências indicam que o TAB está associado a uma progressiva deterioração funcional e cognitiva, sendo possível diferenciar estágios precoces e tardios do transtorno. Nesse sentido, fatores relacionados a um prognóstico pior seriam: maior número de estressores vitais (traumas, perdas, estresse grave), maior número de episódios de alterações de humor, maior uso de substâncias psicoativas, atraso do início do tratamento específico, pior adesão ao tratamento e maior número de comorbidades clínicas e psiquiátricas.

A identificação precoce do transtorno e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O diagnóstico do TAB é clínico e baseado nos critérios diagnósticos do DSM-5 (capítulo: “Transtorno Bipolar e Transtornos Relacionados”). Essa classificação descreve critérios gerais para caracterizar os dois principais episódios de humor do TAB, conforme mostrado a seguir:

Episódio Maníaco

O diagnóstico de episódio maníaco é realizado quando são atendidos todos os critérios de A a D citados a seguir:

Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, e aumento anormal e persistente da energia ou da atividade dirigida a objetivos, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização for necessária).

Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou da atividade, pelo menos três dos seguintes sintomas (quatro, se o humor for



apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável no comportamento habitual:

Autoestima inflada ou grandiosidade;

Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono);

Loquacidade maior que o habitual ou pressão para continuar falando;

Fuga de ideias ou percepção subjetiva de que os pensamentos estão acelerados;

Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado;

Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou na escola, seja sexualmente) ou da agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos);

Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

A perturbação do humor é suficientemente grave para causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou quando existem características psicóticas.

O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento ou outro tratamento) ou a outra condição clínica.

Nota 1: Um episódio maníaco que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento ou eletroconvulsoterapia) mas que persiste com um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para o diagnóstico de TAB do tipo I.

Nota 2: Os critérios A a D caracterizam um episódio maníaco. A ocorrência de pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de TAB do tipo I.



Episódio Depressivo Maior

O diagnóstico de episódio depressivo maior é realizado quando são atendidos todos os critérios de A a C citados a seguir:

Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior. Além disso, pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição clínica.

Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso);

Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa);

Perda ou ganho significativo de peso sem fazer dieta (p. ex., variação maior que 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias;

Insônia ou hipersonia quase diária;

Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não podem ser sensações meramente subjetivas de inquietação ou lentidão);

Fadiga ou perda de energia quase todos os dias;

Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não pode ser meramente autorreprovação ou culpa por estar doente); Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa);

Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou profissional, ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.



O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição clínica.

Os critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no TAB do tipo I, embora sua ocorrência não seja necessária para o diagnóstico desse transtorno.

Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença grave ou incapacidade) podem incluir sentimento intenso de tristeza, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso, sintomas observados no critério A e que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercício do juízo clínico, baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento quando de uma perda.

Transtorno Bipolar do Tipo I

Foram atendidos os critérios para pelo menos um episódio maníaco (critérios A-D) em associação ou não a um episódio depressivo maior.

A ocorrência do(s) episódio(s) maníaco(s) e depressivo(s) maior(es) não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, transtorno do espectro da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico com outras especificações ou não especificado.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

A trazodona é um derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis. Embora a trazodona apresente certa semelhança com os benzodiazepínicos, fenotiazidas e antidepressivos tricíclicos, seu perfil farmacológico difere desta classe de drogas. O mecanismo de ação antidepressiva da trazodona no homem ainda não está completamente elucidado. Estudos em animais demonstraram inibição seletiva da recaptação da serotonina no cérebro e outras ações farmacológicas em receptores adrenérgicos. Em animais, a trazodona inibe seletivamente a recaptação da serotonina pelos sinaptossomas do cérebro



e potencializa as alterações do comportamento induzidas pelo precursor de serotonina, o 5- hidroxitriptofano. A trazodona não é um inibidor da enzima monoamino oxidase (MAO) e, ao contrário de drogas do tipo anfetaminas, não estimula o sistema nervoso central (SNC).

A olanzapina é uma droga antipsicótica atípica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas. A designação química é 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b] benzodiazepina. A fórmula molecular da olanzapina é C₁₇H₂₀N₄S e tem um peso molecular de 312,44. Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo, que é praticamente insolúvel em água.

O divalproato de sódio é uma coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1 e formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 equivalente de hidróxido de sódio. O divalproato de sódio é quimicamente desenhado como hidrogênio de sódio bis (2-propilpentanoato). O peso molecular de divalproato de sódio é de 310,41 e é caracterizado como um pó branco com odor característico. A sua fórmula empírica é C₁₆H₃₁NaO₄.

O alprazolam é um agente do sistema nervoso central da classe de 1,4-benzodiazepínicos e, presumivelmente, exerce seus efeitos através da ligação com receptores estéreo-específicos em vários locais no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação exato é desconhecido. Clinicamente, todos os benzodiazepínicos causam um efeito depressor, relacionado com a dose, que varia de um comprometimento leve do desempenho de tarefas à sedação.

A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina (ODV), seu metabólito ativo, são inibidores potentes da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação da dopamina. Acredita-se que a atividade antidepressiva da venlafaxina esteja relacionada à potencialização da atividade neurotransmissora no Sistema Nervoso Central (SNC). A venlafaxina e a ODV não têm afinidade significativa "in vitro" por receptores muscarínicos, histaminérgicos ou α 1-adrenérgicos. A atividade nesses receptores está potencialmente relacionada com vários efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares observados com outros medicamentos psicotrópicos.

O TAB é uma doença crônica caracterizada por episódios de agudização e períodos de remissão. De forma geral, seu tratamento requer um planejamento de longo prazo. No entanto, antes de se estabelecer uma conduta de longo prazo, o primeiro passo é o tratamento medicamentoso de um episódio agudo (maníaco ou depressivo), com o objetivo de se atingir



a remissão dos sintomas de humor. O segundo passo envolve o tratamento de manutenção, com a finalidade de prevenir a recorrência de novos episódios.

A farmacoterapia ainda é a principal modalidade terapêutica. Porém, uma boa aliança terapêutica, com a formação do vínculo equipe de saúde-paciente, é essencial para manter o paciente engajado no tratamento, evitando um dos principais fatores de deterioração, que é o abandono do tratamento. De forma geral, abordagens psicológicas são baseadas na evidência de que estressores psicossociais estão associados com recorrência e piora sintomática.

Existe evidência clínica significativa de eficácia e segurança para o uso da eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento do TAB, porém sem base em estudos comparativos.

Tratamento da Mania

Certos princípios gerais devem ser seguidos no tratamento do episódio maníaco. O paciente deve ser imediatamente avaliado quanto ao risco de comportamento agressivo, suicídio, grau de insight (discernimento quanto ao seu transtorno) e capacidade de aderir ao tratamento. Uma avaliação clínica deve ser realizada para analisar a possibilidade de mania secundária a uma condição clínica geral (ex: distúrbio tireoidiano, esclerose múltipla, HIV, lesões corticais e subcorticais) ou uso de substâncias (drogas ilícitas, medicamentos como L-dopa e corticosteroides). Antidepressivos, assim como outros medicamentos que podem estar precipitando sintomas maníacos, devem ser suspensos.

Considerando-se que o carbonato de lítio é o medicamento mais bem validado no tratamento do TAB, tanto no tratamento de episódios agudos de humor como na prevenção de novos episódios, além de ser o único que demonstra redução de suicidalidade e mortalidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor, seu uso é recomendado como primeira escolha entre as opções de estabilizadores de humor.

A olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona são efetivos na redução dos sintomas maníacos. Entre os demais antipsicóticos, o único que se mostrou eficaz e bem tolerado é o haloperidol. Uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e



quetiapina (26). Portanto, a risperidona é recomendada como primeira escolha entre as opções de antipsicóticos.

No entanto, a conduta terapêutica medicamentosa mais eficaz para a mania é a associação de um estabilizador de humor [carbonato de lítio, ácido valproico ou carbamazepina] com um antipsicótico. Essa combinação demonstrou-se mais eficaz do que a monoterapia com um estabilizador de humor. Dessa forma, a combinação de carbonato de lítio com risperidona é indicada em nível 1 no tratamento do episódio de mania, devendo-se alterar essa combinação de acordo com a adequação da resposta terapêutica (melhora dos sintomas, conforme avaliação clínica), a tolerabilidade ou a contraindicação ao uso de um determinado fármaco, de acordo com o esquema apresentado no Quadro 1.

A clozapina é o antipsicótico com melhor evidência de eficácia no tratamento da esquizofrenia refratária, sendo associada à melhora de cognição, funcionalidade e qualidade de vida. No transtorno bipolar, no entanto, apenas dois ensaios clínicos randomizados, ambos sem cegamento, mostraram a eficácia desse medicamento. Por outro lado, diferentes revisões concluíram que a clozapina é eficaz e bem tolerada em transtornos de humor graves, com reduções significativas de sintomas de humor e taxas de re-hospitalização em estudos observacionais, sendo, assim, indicada em monoterapia ou em combinação como opção para pacientes com refratariedade a outros medicamentos.

Diretrizes para o Tratamento do Episódio Maníaco

Objetivo primário: remissão de sintomas maníacos.

Tempo de tratamento da fase aguda: 8 a 24 semanas.

Escolha dos fármacos:

O tratamento do episódio maníaco deve ser feito preferencialmente com a combinação de um estabilizador de humor com um antipsicótico. No entanto, o tratamento em monoterapia tanto com um antipsicótico quanto com um estabilizador pode ser considerado em casos de contraindicações que dificultem essa combinação.

A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 1; no entanto, deve ser considerado o histórico de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade



e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente. A exceção é a clozapina, que deve ser prescrita apenas após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações de estabilizador mais antipsicótico.

Deve-se avaliar a resposta ao tratamento em até 2 semanas, com o tratamento combinado (estabilizador mais antipsicótico) em dose adequada, antes de troca de medicamento. Em caso de ausência de resposta ou intolerância terapêutica, deve ser avaliado qual fármaco que pode ser trocado, sem que necessariamente tenham de ser trocados ambos os fármacos da combinação (por exemplo, em caso de ausência de resposta com a combinação lítio e risperidona, é possível trocar a risperidona pela olanzapina, mantendo o lítio, ou trocar o lítio pelo ácido valproico, mantendo a risperidona, de acordo com o melhor julgamento clínico).

	Estabilizador	Antipsicótico
Nível 1	carbonato de lítio	risperidona
Nível 2	ácido valproico	olanzapina
Nível 3	carbamazepina	haloperidol ouquetiapina
Nível 4		clozapina

QUADRO 1 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco

Controle emergencial da agitação:

O paciente agudamente maníaco pode apresentar um estado grave de agitação. Antipsicóticos são os medicamentos mais indicados nessa situação. A necessidade de controle rápido da agitação e do comportamento agressivo, assim como a capacidade do paciente de cooperar, são fatores que influenciam a escolha do método de administração do medicamento. Sempre que possível, medicamentos por via oral devem ser oferecidos primeiramente, pois evidências sugerem que medicamentos orais podem ser tão eficazes quanto agentes intramusculares. Injeções intramusculares oferecem uma alternativa quando a via oral não pode ser utilizada. Deve-se ter cautela no controle da agitação em populações especiais, como em idosos, pacientes em condições clínicas instáveis ou pacientes intoxicados por substâncias.



Nesses casos, doses menores, intervalos maiores e monitoração mais rigorosa dos sinais vitais são necessários.

Tratamento da depressão bipolar

Poucos medicamentos demonstram eficácia e tolerabilidade aceitáveis para os sintomas depressivos do TAB. Apenas o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha. Por ser amplamente utilizado na prática clínica e difundido como padrão-ouro para o tratamento do TAB em todas as suas fases, o carbonato de lítio é indicado como nível 1 também no tratamento do episódio depressivo bipolar. O segundo medicamento com melhor nível de evidência é a quetiapina.

A lamotrigina é um fármaco antiepilético com comprovada eficácia no tratamento da depressão bipolar e no tratamento de manutenção do TAB, e tem sido utilizado no tratamento medicamentoso do TAB para o tratamento da depressão bipolar, da mesma forma que o lítio e a quetiapina.

O uso de antidepressivos – inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia (49). Assim, entre os antidepressivos ISRS, o agente dessa classe recomendado é a fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico.

Diretrizes para o Tratamento da Depressão Bipolar

Objetivo primário: remissão de sintomas depressivos.

Tempo de tratamento: 8 a 24 semanas.

Escolha dos fármacos:

O tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio, quetiapina e lamotrigina.

A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 2, mas deve-se considerar a história de resposta



prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente.

A avaliação da resposta clínica, feita pela monitorização da melhora dos sintomas depressivos, deve ser feita em até 4 a 6 semanas, antes da troca por outro fármaco.

Nível 1	carbonato de lítio
Nível 2	quetiapina
Nível 3	lamotrigina
Nível 4	olanzapina associada a fluoxetina, carbonato de lítio associado a fluoxetina ou ácido valproico associado a fluoxetina

QUADRO 2 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo

Tratamento de manutenção

O tratamento de manutenção deve ser feito após a melhora dos sintomas dos episódios agudos e é uma continuação direta do tratamento desses episódios. O tempo específico para que o tratamento passe a ser chamado de manutenção varia consideravelmente de paciente para paciente. O objetivo do tratamento de manutenção é a prevenção de novos episódios de humor com o uso de medicamentos em longo prazo. Nessa fase, medicamentos antidepressivos devem ser gradativamente suspensos sempre que possível. Idealmente, o tratamento com monoterapia deve ser buscado na manutenção, mas dificilmente é atingido na prática, pois muitos pacientes necessitam de tratamento combinado.

O carbonato de lítio, que permaneceu por mais de duas décadas como o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TAB, ainda é o estabilizador de humor recomendado como primeira escolha no tratamento de manutenção desse transtorno. No entanto, de forma geral, deve-se manter durante o tratamento de



manutenção o medicamento que foi eficaz no tratamento do episódio agudo.

São medicamentos com comprovada eficácia no tratamento de manutenção: carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina e clozapina. Caso o paciente tenha melhorado com o uso de haloperidol, este medicamento pode ser continuado na fase de manutenção.

A lamotrigina tem eficácia limitada, pois previne apenas recidivas depressivas, não tendo benefício na prevenção de mania; assim, deve sempre estar associada a outro agente com eficácia comprovada na prevenção de episódios maníacos durante o tratamento de manutenção.

Assim como no tratamento do episódio maníaco, a clozapina é indicada após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações diferentes de estabilizadores de humor e antipsicóticos.

Diretrizes para o Tratamento de Manutenção

Objetivo primário: prevenção de novos episódios de humor.

Tempo de tratamento: não pode ser previamente determinado.

De forma a minimizar efeitos adversos e facilitar a adesão, é prudente reduzir o número de medicamentos sempre que possível na fase de manutenção. No entanto, é importante reconhecer que a monoterapia pode ser insuficiente para a prevenção de novos episódios em muitos pacientes. Na manutenção, a história prévia de estabilidade com o uso de monoterapia com carbonato de lítio ou ácido valproico deve servir como referência na hora de suspender outros medicamentos.

Quanto ao uso de antidepressivos no tratamento de manutenção, exceto no caso de pacientes com história de inúmeras recorrências de episódios depressivos, deve-se sempre procurar reduzir a dose de antidepressivos após 6-8 semanas de remissão dos sintomas e suspender o uso sempre que possível.

Escolha dos fármacos: o(s) fármaco(s) utilizado(s) no tratamento de manutenção deve(m) ser o(s) mesmo(s) que apresentou(aram) eficácia no tratamento do episódio agudo. Deve-se ajustar as doses de acordo com a tolerabilidade durante o tratamento de longo prazo.



4) Sobre custo da medicação e liberação pela ANVISA:

TABELA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS	PF	PMVG ICMS		CUSTO TTO MENSAL	CUSTO TTO ANUAL
		0%	18%		
DONAREN R	84,47	66,28	103,01	66,28	795,36
DEPAKOTE	66,39	52,10	80,96	52,10	625,20
ALPRAZOLAN	36,07	28,30	43,99	28,30	339,60
VENLAFAXINA	22,27	17,48	27,16	17,48	209,76
OLANZAPINA	159,61	125,25	194,65	125,25	1.507,8

PF:PREÇO DE FABRICA PMVG:PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO

Registro -1011806010021
 Produto-DONAREN RETARD
 Classe Terapêutica-ANTIDEPRESSIVOS

Registro-1055302030401
 Produto-DEPAKOTE
 Classe Terapêutica-ANTICONVULSIVANTE

Registro-156510024
 Produto-ALPRAZOLAM
 Classe Terapêutica-ANSIOLITICOS SIMPLES

Registro-104400200
 Produto-venlafaxina
 Classe Terapêutica-ANTIDEPRESSIVOS

Registro-1023510060255
 Produto-OLANZAPINA
 Classe Terapêutica-ANTIPSICOTICOS

5) Sobre o fornecimento das medicações pelo SUS :

A olanzapina é fornecida pelo SUS, nas apresentações de 5 e 10 mg.
 Os medicamentos alprazolam, venlafaxina,divalproato de sódio, cloridrato de trazodona não são fornecidos pelo SUS.



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

A PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, da secretaria de atenção à saúde do Ministério da Saúde, baseada no Relatório de Recomendação No. 140 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), estabelece as seguintes medicações para o tratamento da enfermidade do caso em tela:

- ☐ Carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg.
- ☐ Ácido valproico: comprimidos de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/mL.
- ☐ Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.
- ☐ Lamotrigina: comprimidos de 25, 50 e 100 mg.
- ☐ Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg.
- ☐ Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg.
- ☐ Haloperidol: comprimidos de 1 e 5 mg, solução injetável de 5 mg/mL e solução oral de 2 g/mL.
- ☐ Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg.
- ☐ Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg.
- ☐ Fluoxetina: comprimidos de 20 mg.

7) Conclusões

Dentre as medicações solicitadas, são recomendadas pela CONITEC para o tratamento da enfermidade do paciente: Olanzapina e Dapakote. DONAREN RETARD e VENLAFAXINA tem a mesma indicação, e conforme protocolo da Conitec e Ministério da Saúde não são a primeira escolha para esta indicação. Alprazolam conforme protocolo da Conitec e Ministério da Saúde não é a primeira escolha para esta indicação.



8) Respostas aos Questionamentos

- a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*
Resposta: Sim.
- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*
Resposta: Sim.
- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*
Resposta: Ver acima.
- d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*
Resposta: Ver acima.
- e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*
Resposta: Sim.
- f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*
Resposta: Sim.
- g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*
Resposta: Não.



9) Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. 2016.
2. Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar. Relatório de Recomendação. CONITEC. 2014.
3. LIMA, Maurício Silva de et al. Epidemiologia do transtorno bipolar. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 32, p. 15-20, 2005.
4. Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. J Clin Psychiatry. 2003;64(4):425-32.
5. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. Lancet. 2013;381(9878):1663-71.
6. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: reanalysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. J Affect Disord. 2003;73(1-2):123-31. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. Nature. 2011;475(7354):27-30.
7. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382(9904):1575-86.
8. 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.



9. Bula da medicação DONAREN® RETARD Apsen Farmacêutica S.A. Comprimidos de Liberação Prolongada 150mg. 13/11/2020.
10. Bula da medicação olanzapina Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. Comprimido Revestido 2,5 mg, 5 mg e 10 mg. 26/04/2017.
11. Bula da medicação Depakote® (divalproato de sódio) Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Comprimidos revestidos 250 mg e 500 mg
12. Bula da medicação alprazolam. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. comprimidos 0,5 mg / 1,0 mg / 2,0 mg. 24/08/2020.
13. Bula da medicação cloridrato de venlafaxina. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. cápsulas de liberação controlada 37,5 mg, 75 mg e 150 mg. 06/07/2020.