

Nota Técnica 23778

Data de criação: 15/12/2020 10:18:42

Data de conclusão: 15/12/2020 10:23:21

Paciente

Idade:

32 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Caxias do Sul/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

Transtorno afetivo bipolar.

CID:

F31 - Transtorno afetivo bipolar

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Escitalopram 20mg 60 cp 2 cp dia.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Há inúmeras alternativas disponíveis pelo SUS. Entre elas, carbonato de lítio, cloridrato de amitriptilina, cloridrato de clomipramina, cloridrato de nortriptilina e fluoxetina estão disponíveis no Componente Básico da Assistência Farmacêutica, enquanto que a sertralina e a quetiapina estão disponível na Farmácia Especializada.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Laboratório:

NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A

Marca Comercial:

-

Apresentação:

OXALATO DE ESCITALOPRAM 20 MG COM REV CT BL AL AL X 30

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

50,39

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Dose Diária Recomendada:

40mg/dia (2cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

OXALATO DE ESCITALOPRAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O escitalopram é um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) [\(16\)](#). Atualmente, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior, de transtorno de pânico, de transtorno de ansiedade generalizada e de transtorno obsessivo-compulsivo.

A utilização de antidepressivos no manejo de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de THB é controverso [\(14,17\)](#). A controvérsia deve-se a dois pontos principais: a eficácia dos antidepressivos em pacientes com diagnóstico de THB segue incerta [\(18,19\)](#), e há possibilidade de eventos adversos graves, como virada maníaca e ciclagem rápida [\(2,20-24\)](#). Para pacientes com diagnóstico de THB, em episódio depressivo agudo, há evidências de benefício baixo a moderado da associação de antidepressivo com medicamento antimania (como o lítio e a risperidona, utilizados pelo caso em tela) por curto prazo (entre 4 e 26 semanas). Por exemplo, meta-análise de 4 ensaios clínicos randomizados, com duração de 5 a 8 semanas, comparou antidepressivos (deprenil, fluoxetina, imipramina ou tranilcipromina) com placebo em 662 pacientes [\(25\)](#). Constatou-se que a resposta ao tratamento deu-se mais frequentemente nos pacientes em uso de antidepressivos do que placebo (RR=2,3, IC95%=1,3-4,0). A seguir, meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados, com duração de

6 a 12 semanas, comparou antidepressivos (bupropiona, fluoxetina, imipramina, paroxetina ou fenelzina) com placebo em 1.432 pacientes (26). Novamente, a resposta ao tratamento ocorreu mais comumente entre pacientes em uso de antidepressivo do que de placebo (RR=1,4, IC95%=1,1-1,8). Por fim, uma terceira meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados, com duração de 6 a 26 semanas, comparou os antidepressivos agomelatina, bupropiona, citalopram, fluoxetina e paroxetina com placebo em 1.383 pacientes. Nesse caso, todos os pacientes estavam em uso de medicamento antimania (27). Foi demonstrado resultados insatisfatório acerca da utilização de antidepressivos em depressão bipolar. Embora a combinação de fármacos antimania com antidepressivos tenha reduzido sintomas depressivos, resultando em diferença estatisticamente significativa (diferença padronizada das médias ou SMD=0,165, IC95%=0,051-0,278; P=0,004), o efeito clínico encontrado foi pequeno: não houve diferença nas taxas de resposta clínica (SMD=1,158, IC95%=0,840-1,597; P=0,371) e de remissão de sintomas (SMD=1,220, IC95% 0,874-1,703, P=0,243).

Para o caso em tela, contudo, planeja-se o uso de antidepressivo em longo prazo, como tratamento de manutenção, com a finalidade de evitar novos episódios depressivos. Nessa linha, meta-análise de 7 ensaios clínicos randomizados (n=532) compararam antidepressivos em combinação com medicamentos anti-mania (por exemplo, lítio) com a associação de placebo a drogas antimaníacas (28). Depois de um período mínimo de 4 meses de seguimento, pacientes em uso da combinação de antidepressivos com antimania apresentaram menor número de recidivas do que os pacientes utilizando a associação de placebo e fármacos antimania (RR=0,70, IC 95% 0,50-0,97; NNT=12,5) sem aumento do risco de virada maníaca (RR=1,26, IC95% 0,77-2,05). Ainda assim, conclui-se que a prescrição de qualquer antidepressivo para a condição médica do caso em tela segue incerta (28).

A maioria dos antidepressivos não foi estudada adequadamente em pacientes com depressão bipolar. Entre eles, o escitalopram carece de estudos nessa condição específica. Encontramos um estudo aberto de 12 semanas que acompanhou 20 pacientes em uso de escitalopram 10 mg/dia, combinado ao fármaco anti-mania (29). Constatou-se redução de sintomas de depressão, sem necessariamente impacto clinicamente relevante, às custas de eventos adversos importantes. Três quartos dos pacientes apresentaram eventos adversos leves a moderados. Ademais, houve quatro interrupções de tratamento: um paciente apresentou virada maníaca, dois pacientes exibiram sintomas hipomaníacos e um paciente necessitou de hospitalização por sintomas psicóticos e risco de suicídio.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do acréscimo de antidepressivo ao tratamento antimania no tratamento de manutenção de pacientes com Transtorno do Humor Bipolar, como o caso em tela. É digno de nota que, por vezes, confunde-se a resposta ao acréscimo de antidepressivo com a trajetória natural da doença bipolar, em

que episódios de mania e de depressão regridem espontaneamente com o passar do tempo (14). Ainda que a prescrição de antidepressivo no contexto do caso em tela possuísse eficácia comprovada por estudos de elevada qualidade metodológica, o parecer seria desfavorável à medida que se recomendaria preferência por alternativas ou melhor estudadas no quadro clínico da parte autora e/ou disponíveis pelo SUS. Por fim, destaca-se que a dose pleiteada não está prevista em bula e, portanto, não foi avaliada em estudos de segurança - especialmente quando associada a outro antidepressivo de mecanismo de ação semelhante (sertralina).

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

- [1. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
- [2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) and International Society for Bipolar Disorders \(ISBD\) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20\(2\):97–170.](#)
- [3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
- [4. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68\(3\):241–51.](#)
- [5. Baldessarini R, Tondo L, Visioli C. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness. Acta Psychiatr Scand. 2014;129\(5\):383–92.](#)
- [6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry. 2002;59\(6\):530–7.](#)
- [7. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6\(2\):127–37.](#)
- [8. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J, et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. J Affect Disord. 2008;108\(1–2\):49–58.](#)
- [9. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. Bipolar Disord. 2008;10\(5\):625–34.](#)
- [10. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo J, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Bipolar Disord. 2016;18\(5\):440–50.](#)
- [11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I \[Internet\]. 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>](#)
- [12. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)

13. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
14. [Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;](#)
15. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\)](#)
16. [Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
17. [Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Vol. 2. Oxford University Press; 2007.](#)
18. [Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? 2008;](#)
19. [Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. J Clin Psychiatry. 2010;72\(3\):356–66.](#)
20. [Vieta E, Garriga M. Adjunctive antidepressants in bipolar depression. Lancet Psychiatry. 2016;3\(12\):1095.](#)
21. [Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL, Özerdem A, et al. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2011;72\(10\):1295–310.](#)
22. [Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry \(WFSBP\) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2013;14\(3\):154–219.](#)
23. [Licht R, Gijsman H, Nolen W, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. Acta Psychiatr Scand. 2008;118\(5\):337–46.](#)
24. [Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics \(LAIs\) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;](#)
25. [Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161\(9\):1537–47.](#)
26. [Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of Antidepressant Treatment of Bipolar Depression. Focus. 2015;13\(1\):102–12.](#)
27. [McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. Lancet Psychiatry. 2016;3\(12\):1138–46.](#)
28. [Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders—A meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord. 2017;223:41–8.](#)
29. [Fonseca M, Soares JC, Hatch JP, Santin AP, Kapczinski F. An open trial of adjunctive escitalopram in bipolar depression. J Clin Psychiatry. 2006;67\(1\):81–6.](#)
30. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Drugs for Major Depression Disorder \[Internet\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf>](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

O caso em tela possui laudo médico em que consta diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar. Em decorrência de alterações de humor com irritação associado a pensamentos de ruína, atestou-se Transtorno de Humor Bipolar em Episódio Depressivo. Por esse motivo, prescreveu-se sertralina 200mg/dia, lítio 450mg/dia, risperidona 01mg/dia e escitalopram 40mg/dia. O caso em tela fez uso prévio de carbamazepina, imipramina e paroxetina sem resposta adequada.

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1,2). O episódio de mania clássico envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade à despeito de normais sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia. Tendo em vista a sintomatologia apresentada pelo caso em tela, vale constar que irritação pode estar presente tanto no episódio de mania quanto no de depressão. Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de depressão bipolar consiste na combinação de tristeza e anedonia com, pelo menos, quatro outros sintomas (por exemplo, mudanças no padrão de sono, de apetite, de energia, de atividade psicomotora, de concentração e de pensamento) com duração mínima de duas semanas (3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios.

Globalmente, o THB possui prevalência de estimada de 2,4% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (4). No Brasil, encontrou-se prevalência estimada ao longo da vida de 0,9%. Os primeiros sintomas, em geral, aparecem no final da adolescência e início da vida adulta (1). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (5). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (6,7) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (8). Mesmo quando assintomáticos, há redução em qualidade de vida quando comparados à população em geral (9). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o THB é responsável por 9,9 milhões de anos perdidos à incapacidade, o que representa a 16ª principal causa de anos perdidos à incapacidade no mundo (10). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US \$ 1.904 a US \$ 33.090.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (11). Como segunda linha, sugere-se o antipsicótico quetiapina. Finalmente, como terceira linha de tratamento, recomenda-se o estabilizador de humor lamotrigina. Indica-se também que o uso de antidepressivos (como a fluoxetina), quando em associação a estabilizadores de humor (como o ácido valproico) ou antipsicóticos (como a olanzapina), pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Depois da remissão do quadro depressivo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais

reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional [\(2,12-15\)](#).