

Nota Técnica 100367

Data de conclusão: 13/10/2022 15:14:59

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Nova Esperança do Sul/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 Santiago

Tecnologia 100367

CID: F31 - Transtorno afetivo bipolar

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar; Transtorno de pânico (ansiedade paroxística episódica)

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: ARIPIRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: aripiprazol, 20 mg ao dia, por via oral, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: ARIPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis para o tratamento do THB o carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol e 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 ([12,16](#)).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos que, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico [\(20,21\)](#). O aripiprazol é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, bem como múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, a risperidona, a quetiapina, a clozapina e a olanzapina) [\(16\)](#). Antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos (como haloperidol e clorpromazina). Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso [\(22\)](#). A dose recomendada de aripiprazol é de 10 a 30 mg/dia.

Acerca da utilização de aripiprazol para tratamento de depressão bipolar, o aripiprazol em monoterapia não se mostrou superior ao placebo em dois ensaios clínicos randomizados [\(23,24\)](#). Por esse motivo, não é recomendado por diretriz internacional com a finalidade de aliviar sintomas depressivos de pacientes com diagnóstico de THB [\(2\)](#).

Com relação ao aripiprazol para tratamento de manutenção do TAB, meta-análise em rede, publicada em 2020, comparou a eficácia de múltiplas alternativas terapêuticas no tratamento de manutenção do TAB [\(25\)](#). O desfecho principal foi recorrência ou recaída da doença, bem como interrupção do tratamento. Quarenta e um estudos foram identificados, totalizando 9.821 participantes. Aripiprazol, bem como a combinação de aripiprazol com lamotrigina, mostraram-se superiores ao placebo na prevenção de novos episódios de mania (RR 0,42, IC95% 0,21-0,84 e RR 0,51, IC95% 0,27-0,99 respectivamente); contudo, não diferiram de placebo na prevenção de novos episódios de depressão (RR 0,90, IC95% 0,41-1,94 e RR 0,57, IC95% 0,31-1,04 respectivamente). Aripiprazol em monoterapia ou em combinação não se mostrou superior às alternativas disponíveis pelo SUS (lítio, carbamazepina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e ácido valpróico) no que tange a eficácia (avaliada pelo número de recaídas).

Revisão sistemática, publicada em 2020, avaliou a eficácia e segurança em longo prazo da utilização de antipsicóticos atípicos no tratamento de manutenção do TAB [\(26\)](#). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que acompanhou participantes por 52 semanas [\(27\)](#). Duzentos e sessenta e seis participantes foram randomizados em dois grupos: aripiprazol injetável mensal (n=133) e placebo (n=133). Ao final das 52 semanas de seguimento, menor número de participantes em uso de aripiprazol havia apresentado recorrência da doença (26,5% vs 51,1%; OR 0,45, IC95% 0,30-0,68; <0,0001). Em contrapartida, pacientes manejados com aripiprazol exibiram maiores taxas de eventos adversos, em especial de ganho de peso (23,5% vs. 18,0%) e de sintomas extrapiramidais (27,3% vs 16,5%).

Acerca do perfil de toxicidade dos fármacos antipsicóticos, revisão sistemática descreveu o risco de interrupção do tratamento devido a eventos adversos, em especial a ganho de peso (superior a 7% do peso) e sonolência, durante o tratamento agudo e de manutenção do THB com estabilizadores de humor ou antipsicóticos (28). Calculou-se o Número Necessário para Causar Dano (do inglês, Number Needed to Harm ou NNH), que consiste em uma medida epidemiológica que indica quantas pessoas precisam ser expostas a um fator (intervenção) ao longo de um período específico para uma delas sofrer danos decorrentes desse fator. Quanto maior o número, mais seguro o medicamento. Constatou-se que todos os medicamentos estudados no THB foram relativamente bem tolerados durante as diferentes fases do tratamento; no entanto, o risco de ganho de peso e sonolência de curto e longo prazo variou amplamente entre os psicotrópicos incluídos. Nessa linha, o aripiprazol (NNH= 44, IC95%= 19 a -144) apresentou NNH médio similar às alternativas disponíveis pelo SUS, em especial à olanzapina (NNH= 113, IC95%= 33 a -66) e à risperidona (NNH= 144, IC95%= 28 a -45). Em contrapartida, no que tange ganho de peso, o aripiprazol (NNH= -78, IC95%= 191 a -30) mostrou perfil de toxicidade favorável quando comparado à olanzapina (NNH= 9, IC95%= 7 a 12), por exemplo.

Em consulta à tabela CMED, atualizada em setembro de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade adequados à realidade brasileira comparando aripiprazol com alternativas disponíveis no SUS. Em análise de custo-efetividade realizada pelo governo canadense, o tratamento com aripiprazol foi associado a menores custos médicos em comparação com olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona (29). Dessa forma, o aripiprazol em monoterapia ou em combinação com estabilizadores de humor foi recomendado como terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico da mania aguda e para terapia de manutenção. Nessa linha, estudo de custo-efetividade sueco evidenciou que, em função de menor efeito adverso metabólico, o aripiprazol geraria economia de custo incremental de 28,447 SEK com 0,04 anos de vida adicionais e 0,09 QALYs adicionais quando comparado à olanzapina (30).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de recorrência ou recaída de episódios de mania.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de aripiprazol no tratamento de manutenção ou de episódio maníaco/agitação psicomotora do TAB possui embasamento científico adequado. O aripiprazol, contudo, não se mostrou mais eficaz do que alternativas disponíveis pelo SUS. Considerando as informações disponíveis nos autos, observa-se que existem múltiplas alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Soczynska JK, Szpindel I, Bilkey TS, Almagor D, et al. The effect of lisdexamfetamine dimesylate on body weight, metabolic parameters, and attention deficit hyperactivity disorder symptomatology in adults with bipolar I/II disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2013;28(5):421–7.
 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 JP, 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. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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>
 13. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
 14. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
 15. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
 16. 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
 17. Goldberg JF. Complex combination pharmacotherapy for bipolar disorder: knowing when less is more or more is better. *FOCUS J Am Psychiatr Assoc*. 2019;17(3):218–31.
 18. Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK, Ko RW, McIsaac SA, Young AH, et al. Persistent

[antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. J Clin Psychiatry. 2010;71\(5\):14124.](#)

19. Brooks JO, Goldberg JF, Ketter TA, Miklowitz DJ, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Safety and tolerability associated with second-generation antipsychotic polytherapy in bipolar disorder: findings from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71(2):18857.

20. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougale CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.

21. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.

22. Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England journal of Medicine. 2005;353(12):1209–23.

23. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. J Affect Disord. 2011;133(3):361–70.

24. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(1):13–20.

25. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Psychiatry. 2020;1–12.

26. Escudero MAG, Gutiérrez-Rojas L, Lahera G. Second Generation Antipsychotics Monotherapy as Maintenance Treatment for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Long-Term Studies. Psychiatr Q. 2020;1–14.

27. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, 52-week randomized withdrawal study. J Clin Psychiatry. 2017;78(3):324–31.

28. Bai Y, Yang H, Chen G, Gao K. Acceptability of Acute and Maintenance Pharmacotherapy of Bipolar Disorder: A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. J Clin Psychopharmacol. 2020;40(2):167–79.

29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Aripiprazole for Patients with Bipolar Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0780%20Aripiprazole%20for%20Bipolar%20Disorder%20Final.pdf>

30. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, Lindgren P. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011;124(3):214–25.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, INIC1, Página 23), a parte autora, atualmente com 53 anos de idade, possui diagnóstico de transtorno afetivo bipolar e de transtorno de pânico (ansiedade paroxística episódica). Foi previamente tratada com fluoxetina, lítio e diazepam. Não constam maiores detalhes acerca da dose utilizada, do tempo de uso em

dose otimizada e do motivo da interrupção. Encontra-se em uso de aripiprazol 20 mg ao dia e de bromazepam 6 mg ao dia. Pleiteia a continuidade do tratamento com aripiprazol.

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), ou 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 clássica envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade a 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 (falta de prazer). 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. No episódio depressivo grave com sintomas psicóticos, há depressão associada a delírios e, por vezes, alucinações.

Globalmente, o TAB possui prevalência 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 (5). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (6). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com TAB (7,8) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (9). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (10). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o TAB 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 (11). 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, o tratamento de TAB varia conforme o curso da doença (12). Para episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia. 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. Em paralelo, para o tratamento de mania aguda, recomenda-se como primeira linha de tratamento o lítio, considerado o fármaco mais bem avaliado no tratamento do THB. Como alternativa, sugerem-se os antipsicóticos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor - entre eles, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona. Depois da remissão do quadro agudo, 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 (2,13-16).

Apesar de não haver recomendações na literatura quanto à combinação de dois antipsicóticos para o tratamento do TAB, na prática clínica até 20% dos pacientes com TAB são medicados com 2 ou mais fármacos antipsicóticos em associação. Quando comparados aos pacientes que utilizam apenas um antipsicótico, não há evidências de melhora na funcionalidade ou nos sintomas do TAB; entretanto, pacientes com uso concomitante de 2 ou mais antipsicóticos tendem a apresentar mais efeitos adversos e mais necessidade de utilização de serviços de saúde (17-19). Dessa forma, não há recomendação de associação de fármacos antipsicóticos,

e há alguns guidelines que recomendam expressamente evitar o uso de dois antipsicóticos atípicos em associação [\(17\)](#).