Nota Técnica 52058

Data de conclusão: 27/10/2021 17:03:35

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapucaia 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: 5ª Vara Federal de Porto Alegre.

Tecnologia 52058

CID: F20.0 - Esquizofrenia paranóide

Diagnóstico: Esquizofrenia paranóide

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: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: Aripiprazol 30 mg 1 cp / dia.

Uso contínuo? Não informado

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: ARIPIPRAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há múltiplas alternativas disponíveis pelo SUS (7).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Há alternativas genéricas (Aripiprazol e Aipri) e similares (Confility®, Arpejo®, Sensaz®, Biquiz®, Hedd®, Toarip®, Aristab®, Kavium® e Harip®).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 126,23

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

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 (16,17). 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) (18). Antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos. Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso (19). A dose recomendada de aripiprazol é de 10 a 30 mg/dia.
Revisão sistemática de metanálises avaliou a eficácia de estratégias de tratamento para pacientes com esquizofrenia refratária à clozapina (14). Para isso, foram incluídas 21 meta-análises. Dentre elas, 14 estudos investigaram a potencialização de clozapina com antipsicóticos. Os resultados foram controversos. Quando selecionados apenas estudos de maior qualidade, duplo-cegos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre clozapina associada a outro antipsicótico e clozapina em monoterapia. É digno de nota que o aripiprazol mostrou-se alternativa especialmente segura, entre os antipsicóticos disponíveis, por reduzir eventos adversos da clozapina, como o ganho de peso (diferença média de -1,36 kg com intervalo de confiança de -2,35 a -0,36; P=0,008). Nessa linha, outra revisão sistemática de metanálises buscou avaliar a eficácia de combinações de antipsicóticos no tratamento de esquizofrenia (15). Foram identificadas cinco combinações incluindo a clozapina. Mais precisamente, antidepressivos, topiramato, lamotrigina, glicina e outro antipsicótico. Novamente, nenhuma das combinações mostrou-se superior à clozapina em monoterapia.
Considerando especificamente o aripiprazol, medicamento pleiteado em processo, combinado à clozapina em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária à clozapina, encontrou-se revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (20). Nela, Srisurapanont e colaboradores (2015) investigaram a eficácia e segurança da potencialização de clozapina com aripiprazol. Foram incluídos cinco estudos. Dentre eles, quatro, totalizando 347 participantes, compararam o aripiprazol ao placebo, combinado com a clozapina, pelo período de oito a 24 semanas. Um estudo, com 106 participantes, comparou o aripiprazol ao haloperidol, associados com a clozapina (21). O acréscimo de aripiprazol não aumentou a eficácia do tratamento de clozapina, considerando múltiplos desfechos, como sintomas psicóticos, positivos e negativos, quando comparado ao placebo ou ao haloperidol; em contrapartida, aumentou a frequência de alguns eventos adversos, como agitação e ansiedade, e reduziu de outros eventos adversos, como ganho de peso, quando comparado ao placebo.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Com base na literatura disponível, não se espera alívio de sintomas psicóticos, positivos ou negativos da esquizofrenia com o acréscimo de aripiprazol à clozapina.

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

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente com doença crônica, grave e de difícil manejo. Atualmente, está disponível evidência de elevada qualidade metodológica apontando ineficácia da tecnologia pleiteada para o tratamento da condição em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. 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.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30(1):67–76.
3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf
5. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9):868–72.
6. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can J Psychiatry. 2017;62(9):604–16.
7. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. BMC Psychiatry. 2017;17(1):1–14.
8. Morrison AP, Pyle M, Gumley A, Schwannauer M, Turkington D, MacLennan G, et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2018;5(8):633–43.
9. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318–78.
10. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(3):165–82.
11. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. Schizophr Bull. 2012;38(5):1003–11.
12. Taylor D, Smith L, Gee S, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic–a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2012;125(1):15–24.
13. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med. 2006;354(5):472–82.

14. Wagner E, Löhrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies–a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(4):423–35.
15. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):675–84.
16. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.
17. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacología clínica. Artmed Editora; 2016.
18. 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
19. 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.
20. Srisurapanont M, Suttajit S, Maneeton N, Maneeton B. Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Psychiatr Res. 2015;62:38–47.
21. Cipriani A, Accordini S, Nosè M, Purgato M, Girlanda F, Tansella M, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: a 12-month, randomized, naturalistic trial. J Clin Psychopharmacol. 2013;33(4):533–7.

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, LAUDO7, Página 1), a parte autora, com 35 anos de idade, possui diagnóstico de esquizofrenia paranoide refratária a múltiplos antipsicóticos. Previamente, exibiu resposta parcial ao haloperidol, à clorpromazina, à risperidona e à olanzapina. Atualmente, apresenta sintomas positivos e negativos, sugerindo refratariedade à clozapina. Diante da impossibilidade de aumento de dose, por risco de toxicidade, pleiteia associação com o antipsicótico aripiprazol.
A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e, consequentemente, com maior impacto econômico (1). Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes (2). A esquizofrenia caracteriza-se por sintomas positivos, como alucinações ou delírios; por discurso desorganizado; por sintomas negativos, como afeto embotado ou incongruências nas respostas emocionais; e por deficiências na cognição, incluindo atenção, memória e funções executivas (3). Tem-se, portanto, importantes prejuízos no funcionamento social e ocupacional. Os primeiros sintomas normalmente aparecem durante a adolescência e início da vida adulta: entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres (3).
Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia (4). Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina. Diretrizes nacional e internacionais indicam

que todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de preferência (4–6). Em caso de falha terapêutica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico. Diante da refratariedade a, pelo menos, dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina. Tais pacientes (refratários a dois antipsicóticos) representam cerca de um terço do total e apresentam patologia chamada de esquizofrenia refratária.

O caso em tela exibe quadro super-refratário, ou seja, refratário ao antipsicótico clozapina, situação denominada de esquizofrenia refratária à clozapina e definida como resposta incompleta ao tratamento com clozapina, utilizada na dose mínima de 400 mg ao dia, pelo período de, pelo menos, 12 semanas, exceto se toxicidade intolerável (7). Entre um terço e metade dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária não apresentarão resposta completa à clozapina, tanto por ineficácia quanto por toxicidade intolerável (8,9). Nesses casos, a conduta é controversa. Recomenda-se a combinação com outro antipsicótico (10–13) ou com eletroconvulsoterapia (ECT) (14,15).