

Nota Técnica 55145

Data de conclusão: 21/11/2021 17:48:47

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sarandi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 55145

CID: F31.5 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos, Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool, Transtorno de personalidade com instabilidade emocional.

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, 1 cp 2x ao dia, uso contínuo por tempo indeterminado

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

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).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: ZETRON, BUP, BUP XL, BUENE, ALPES, ALPES XL, SETH, EUTYMIA XL, ZIETY, NORADOP, DERADOP, BUPIUM XL, BUPIUM.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 85,15

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, cuja estrutura assemelha-se à anfetamina [\(17,18\)](#). Mostrou-se efetivo no tratamento de Transtorno Depressivo Maior, 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).

McGirr e colaboradores (2016) realizaram revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando eficácia e tolerabilidade de antidepressivos para tratamento de episódios depressivos em adultos com diagnóstico de THB [\(19\)](#). Foram identificados seis estudos, somando 1.383 pacientes com diagnóstico de depressão bipolar. Dentre os seis estudos incluídos, dois investigaram a fluoxetina (fármaco disponível no SUS); um, a paroxetina; um, a agomelatina; um, o citalopram; e um, a bupropiona. O uso de antidepressivos, em combinação com estabilizador de humor, foi associado a uma pequena, mas estatisticamente significativa, melhora nos sintomas depressivos avaliados pelo médico (diferença média padronizada de 0,17, intervalo de confiança de 95% de 0,05 a 0,28; $P=0,004$). No entanto, a resposta clínica e as taxas de remissão não diferiram significativamente entre os pacientes que recebem antidepressivos adjuvantes e os que recebem placebo (1,1 IC95% 0,84 a 1,60, $P=0,371$ para resposta clínica; e 1,22 IC95% 0,87 a 1,70, $P=0,243$ para remissão). Embora o tratamento agudo não tenha sido associado a risco aumentado de mania ou hipomania decorrente do tratamento (0,926 IC95% 0,58 a 1,49, $P=0,75$), o uso prolongado de antidepressivos (cerca de 52 semanas) foi associado a aumento no risco de mania ou de hipomania (1,77 IC95% 1,02 a 3,09, $P=0,043$). Por esse motivo, recomenda-se o uso de antidepressivos no THB exclusivamente como segunda linha de tratamento e por curtos períodos de tempo.

Sachs e colaboradores (2007) realizaram o ensaio clínico randomizado acerca da utilização de bupropiona no tratamento de depressão bipolar [\(20\)](#). Trata-se de um estudo duplo-cego controlado por placebo em que 179 pacientes, com diagnóstico de depressão bipolar, foram randomizados em dois grupos (1:1): antidepressivo (bupropiona ou paroxetina) como adjuvante de estabilizador de humor e placebo associado a estabilizador de humor. Após 26 semanas de tratamento, avaliou-se a porcentagem de participantes em cada grupo que atingiu recuperação durável (ou seja, pelo menos, oito semanas consecutivas de eutímia). Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre antidepressivo e placebo (23,5% para

antidepressivo versus 27,3% para placebo; $P = 0,40$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora dos sintomas depressivos quando comparado a placebo, sem evidência de resposta ou remissão do episódio depressivo.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE BUPROPIONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme consta em diretrizes internacionais e após exame das evidências científicas, há alternativas medicamentosas para o manejo de depressão bipolar. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS que, se consideradas as informações disponíveis nos autos, tratam-se de alternativas ainda não experimentadas pela apte autora. Ademais, frisa-se acerca da incerteza de benefício do uso de bupropiona, em longo prazo, no tratamento de depressão bipolar.

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 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. 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. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
18. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(9):1249–65.
19. 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.
20. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1711–22.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudos de médico psiquiatra (Evento 1, ATESTMED8, Página 2 e Evento 8, ATESTMED2, Página 1), o caso em tela, com 26 anos de idade, possui diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar comórbido à Dependência Química de Álcool e ao Transtorno de Personalidade Borderline. Atualmente, encontra-se em episódio depressivo e, em função disso, está afastado das atividades laborais. Faz uso de clorpromazina 100 mg/dia, de desvenlafaxina 150 mg/dia, de aripiprazol 15mg/dia, de bupropiona 300 mg/dia, de pregabalina 150 mg/dia, de divalproato de sódio 1.000 mg/dia e de midazolam 15 mg/dia. Não utilizou outros tratamentos previamente. Pleiteia em processo todos os fármacos listados. A presente nota técnica versará sobre o uso de bupropiona no manejo de Transtorno de Humor Bipolar.

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 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.

Globalmente, o THB 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 THB (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 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 (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 THB 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).