

Nota Técnica 57766

Data de conclusão: 09/12/2021 22:27:57

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias 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: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 57766

CID: G40.3 - Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

Diagnóstico: Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

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: ALPRAZOLAM

Via de administração: VO

Posologia: alprazolam 2mg 1 cp/dia

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: ALPRAZOLAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Fármacos benzodiazepínicos - ou seja, com mecanismo de ação similar ao alprazolam - estão disponíveis pelo SUS. Ademais, para o tratamento especificamente do THB, há múltiplas opções de estabilizadores do humor, antipsicóticos e antidepressivos também fornecidas pelo SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ALPRAZOLAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 34,52

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ALPRAZOLAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ALPRAZOLAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Alprazolam é um medicamento da classe dos benzodiazepínicos, com meia-vida intermediária (6 a 20 horas) e tempo de início de ação relativamente rápido (0,7 a 2,1 horas) [\(17\)](#). Age potencializando o efeito do principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, o GABA. É indicado no tratamento de Transtorno de Pânico, de Agorafobia e de Transtorno de Ansiedade Generalizada com certas restrições decorrentes de seus efeitos adversos. Entre eles, destacam-se sedação, diminuição da atenção e da concentração, interação com álcool, dependência química e síndrome de abstinência [\(18\)](#). Sendo assim, o uso crônico (por períodos superiores a 6 semanas) de alprazolam não é recomendado. As doses médias variam de 0,5 a 10 mg/dia que, quando utilizado por longos períodos, devem ser fracionadas em 4 a 6 tomadas ao dia.

Para a presente nota técnica, realizou-se busca na base de dados Pubmed com as palavras-chave (Benzodiazepines[Title/Abstract]) AND (bipolar[Title/Abstract]) entre os anos de 2010 e 2021. A busca resultou em 34 títulos, predominantemente acerca da utilização de benzodiazepínicos no manejo de episódios de agitação e de ideação suicida em pacientes com diagnóstico de THB, diferentemente da situação da parte autora, que faz uso crônico do fármaco.

Apesar da escassez de evidências de eficácia e de segurança, sabe-se que benzodiazepínicos são amplamente prescritos como adjuvantes no tratamento de THB [\(19\)](#). Análise secundária dos dados provenientes do ensaio clínico randomizado e multicêntrico (denominado Bipolar CHOICE Study) observou que 16,8% (81 de 482) dos pacientes estavam em uso de benzodiazepínicos [\(19\)](#). Pacientes em uso de benzodiazepínicos estavam mais frequentemente medicados com regimes complexos de tratamento, incluindo quatro ou mais fármacos (além do benzodiazepínico), e apresentavam maiores taxas de comorbidade com transtornos de ansiedade. Sugeriu-se a possibilidade de prescrição de benzodiazepínicos a pacientes de difícil manejo. Outra análise secundária de dados examinou material proveniente da coorte de pacientes incluída no Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), importante referência na psiquiatria [\(20\)](#). Buscou-se investigar o impacto do uso de benzodiazepínicos no risco de novos episódios de mania ou de depressão em pacientes que atingiram a remissão do THB. Para isso, foram incluídos 1.365 participantes, dos quais 349 (25,6%) utilizavam benzodiazepínicos para tratamento de manutenção. Após análise multivariada, verificou-se que o uso de benzodiazepínicos associou-se ao risco aumentado de recorrência do THB (OR=1,21, IC95% 1,01-1,45). Recomendou-se uso cauteloso dos benzodiazepínicos em pacientes com diagnóstico de THB e frisou-se a importância de realização de estudos com melhor qualidade metodológica.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: ALPRAZOLAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do acréscimo do benzodiazepínico alprazolam ao tratamento de THB. Em acréscimo aos importantes efeitos adversos decorrentes do uso crônico de benzodiazepínicos (18), encontrou-se evidência de baixa qualidade metodológica sugerindo danos potenciais específicos aos pacientes com diagnóstico de THB (20). Nessa linha, frisa-se que se trata de uma prescrição off-label - ou seja, que não está indicada em bula, justamente porque não foi devidamente avaliada por estudos científicos. Caso opte-se pela manutenção do fármaco, há medicamentos de classe similar (benzodiazepínicos) disponíveis pelo SUS.

Para a presente nota técnica, calculou-se custo a partir do valor do medicamento genérico a despeito da solicitação específica pelo medicamento. Sabe-se que medicamentos de referência, quando comparados a genéricos, apresentam maior efeito placebo, resultando na impressão de maior efetividade do fármaco (21,22). Em contrapartida, medicamentos genéricos são percebidos de forma negativa pelo público em geral e, consequentemente, estão associados a relatos mais frequentes de eventos adversos (23). Na realidade, medicamentos genéricos são cópias dos medicamentos de referência cujas patentes já expiraram, ou seja, são fabricados com o mesmo princípio ativo, com comprovada eficácia, segurança e qualidade, permitindo a assunção de que sua efetividade e taxa de eventos adversos seja a mesma do medicamento de referência. Nessa linha, uma grande revisão de 2.070 estudos de bioequivalência ratificou a afirmação de que os genéricos são equivalentes aos fármacos originais (24).

Notou-se que foram juntadas ao processo laudos emitidos por diferentes prescritores. Houve, também, fornecimento de dados controversos e imprecisos com relação à história prévia do paciente. Por exemplo, acerca do diagnóstico de epilepsia de difícil manejo versus crises conversivas. Diante deste quadro, identificamos uma fragilidade importante na atenção à saúde dessa paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e de um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que a paciente seja vinculada à uma equipe de atenção primária e, se necessário, a um serviço de atenção à saúde mental do SUS, nos quais poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis.

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, Almador 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. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. [A review of alprazolam use, misuse, and withdrawal.](#) J Addict Med. 2018;12(1):4.

19. Bobo WV, Reilly-Harrington NA, Ketter TA, Brody BD, Kinrys G, Kemp DE, et al. [Complexity of illness and adjunctive benzodiazepine use in outpatients with bipolar I or II disorder: results from the Bipolar CHOICE study.](#) J Clin Psychopharmacol. 2015;35(1):68.

20. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Smoller JW, Dennehy EB, Cowperthwait C, et al. [Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report.](#) J Clin Psychiatry. 2010;71(2):194–200.

21. MacKrell K, Petrie KJ. [What is associated with increased side effects and lower perceived](#)

[efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. BMJ Open. 2018;8\(10\):e023667.](#)

[22. MacKrell K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. Psychol Health. 2019;34\(12\):1470–85.](#)

[23. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. BMJ Open. 2015;5\(12\).](#)

[24. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43\(10\):1583–97.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de epilepsia de difícil controle, bem como de retardo mental e de transtorno de humor bipolar (THB) (Evento 1, LAUDO3, Página 1 e Evento 1, LAUDO4, Página 1). O quadro de epilepsia iniciou aos sete anos de idade com crises parciais e generalizadas evidenciadas em eletroencefalograma. Realizou tratamento prévio com múltiplos fármacos. Destaca-se alergia a carbamazepina, a oxcarbazepina e a fenitoína. Mais recentemente, apresentou resposta importante, com redução da frequência de crises, à adição de canabidiol ao esquema terapêutico. Em paralelo ao tratamento neurológico, a parte autora realiza acompanhamento psiquiátrico com uso de divalproato de sódio 1.500mg/dia, aripiprazol 15mg/dia, lamotrigina 100mg/dia e alprazolam 2mg/dia para tratamento de THB. Foi previamente tratada com lítio, fenobarbital, amitriptilina, haloperidol, biperideno, clorpromazina, sertralina e diazepam sem resposta adequada. É digno de nota que, em laudo médico psiquiátrico (Evento 9, INF2, Página 22 e, novamente, em Página 134) consta diagnóstico de convulsões dissociativas. Ainda em laudo médico, destaca-se a importância do uso de medicamentos novos, ao invés de genéricos e similares.

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 [\(2.13–16\)](#).

Benzodiazepínicos (como o alprazolam) não aparecem em PCDT para o tratamento de THB [\(12\)](#). São, contudo, listados como alternativa terapêutica para o manejo de curto prazo de episódios de agitação em diretriz internacional [\(2\)](#).