

Nota Técnica 57767

Data de conclusão: 09/12/2021 22:40:45

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 57767

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

Diagnóstico: Epilepsia e síndromes epilépticas 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: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: aripiprazol 15mg 1 comprimido por dia

Uso contínuo? Sim

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: Há inúmeras alternativas disponíveis pelo SUS [\(12,16\)](#). Especificamente para a condição atual do caso em tela, que se encontra em remissão da doença, o SUS disponibiliza carbonato de lítio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, olanzapina, haloperidol, quetiapina e clozapina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 176,56

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: 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 (18,19). 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. Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso (20). A dose recomendada é de 10 a 30 mg/dia.

Para a presente nota técnica, buscou-se evidências acerca da eficácia e segurança do aripiprazol para tratamento de manutenção do THB. Meta-análise em rede, publicada em 2020, comparou a eficácia de múltiplas alternativas terapêuticas no tratamento de manutenção do THB (21). 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 0,900, IC95% 0,417-1,942 e RR 0,574, IC95% 0,315-1,046 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 THB (22). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que acompanhou participantes por 52 semanas (23). 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 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%).

Com relação ao perfil de toxicidade dos fármacos, 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 (24). 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.

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: ARIPIPAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de aripiprazol no tratamento de manutenção do THB possui embasamento científico adequado: estão disponíveis estudos de qualidade metodológica indicando ação do aripiprazol, após remissão dos sintomas, na redução no número de recaídas de episódios de mania. O aripiprazol, contudo, não se mostrou mais eficaz do que alternativas disponíveis pelo SUS para tratamento de manutenção do THB. Conforme consta em laudo médico, o caso em tela exauriu alternativas medicamentosas disponíveis no componente básico da farmácia do SUS no que tange a primeira linha de tratamento de THB; contudo, resta-lhe antipsicóticos atípicos disponíveis pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul. Recomenda-se, portanto, que a parte autora faça uso das alternativas medicamentosas 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 (27,28). Em contrapartida, medicamentos genéricos são percebidos de forma negativa pelo público em geral e, conseqüentemente, estão associados a relatos mais frequentes de eventos adversos (29). 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 (30). Ainda, cabe observar que a designação de medicamentos pela sua marca comercial está em desacordo com os Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do Conselho Nacional de Justiça.

Há evidências científicas? Sim

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

- 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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\)](#)
 - [17. Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. Relação de medicamentos e terapias](#)

[nutricionais disponibilizados pela secretaria estadual do Rio Grande do Sul. \[Internet\]. 2020 \[citado 10 de janeiro de 2021\]. Disponível em: https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202005/19122619-lista-de-medicamentos-e-terapias-nutricionais-ses.pdf](https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202005/19122619-lista-de-medicamentos-e-terapias-nutricionais-ses.pdf)

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

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

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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>

26. Kasteng F, Eriksson J, Sennfält 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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).

30. 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, com vistas a facilitar a adaptação da parte autora.

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 normas 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. Em diretriz internacional, o aripiprazol aparece como alternativa terapêutica para o tratamento de primeira linha de episódios de mania aguda, bem como na manutenção (ou seja, prevenção de recaídas) (2). 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 [\(2,13–16\)](#).