Nota Técnica 59262

Data de conclusão: 20/12/2021 23:10:35

Paciente

Idade: 52 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 59262

CID: F31.4 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos

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 PAROXETINA

Via de administração: VO

Posologia: paroxetina 20mg 1 cp e meio manhã e 1 cp à noite

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 PAROXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há diversas alternativas disponíveis pelo SUS. Dentre os antidepressivos, destaca-se a clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina e sertralina. Ademais, conforme consta em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB estão disponíveis inúmeras outras alternativas (11). Entre elas, carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona (11,15). Destaca-se que quetiapina, lítio e lamotrigina são recomendados como primeira linha de tratamento de depressão bipolar conforme diretrizes nacional e internacional (2,11).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 24,11

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

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 PAROXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paroxetina é um antidepressivo classificado como inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) (16). Além da ação sobre receptores serotoninérgicos, associada ao alívio de sintomas de ansiedade, a paroxetina apresenta importante atividade anticolinérgica, responsável por ganho de peso, sedação, prejuízo cognitivo e disfunções sexuais (17,18). Atualmente, a paroxetina é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de transtorno depressivo maior, de transtorno obsessivo-compulsivo, de transtornos de ansiedade e de alterações vasomotoras da menopausa em adultos (17).

Primeiramente, deve-se ponderar acerca da utilização de antidepressivos no manejo de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de THB, que é controversa (14,19). A controvérsia deve-se a dois pontos principais: a eficácia dos antidepressivos em pacientes com diagnóstico de THB, que segue incerta (20,21), e à possibilidade de eventos adversos graves, como virada maníaca e ciclagem rápida (2,22–26).

Para pacientes com diagnóstico de THB, em episódio depressivo agudo, há evidências de benefício baixo a moderado da associação de antidepressivo com medicamento antimania (como o lítio) por curto prazo (entre 4 e 26 semanas). Por exemplo, meta-análise de 4 ensaios clínicos randomizados, com duração de 5 a 8 semanas, comparou antidepressivos (selegilina, fluoxetina, imipramina ou tranilcipromina) com placebo em 662 pacientes (27). Constatou-se que a resposta ao tratamento deu-se mais frequentemente nos pacientes em uso de antidepressivos do que placebo (RR=2,3, IC95%=1,3-4,0). A seguir, meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados, com duração de 6 a 12 semanas, comparou antidepressivos (bupropiona, fluoxetina, imipramina, paroxetina ou fenelzina) com placebo em 1.432 pacientes (28). Novamente, a resposta5 ao tratamento ocorreu mais comumente entre pacientes em uso de antidepressivo do que de placebo (RR=1,4, IC95%=1,1-1,8). Por fim, uma terceira meta-análise de 6 ensaios clínicos randomizados, com duração de 6 a 26 semanas, comparou os antidepressivos agomelatina, bupropiona, citalopram, fluoxetina e paroxetina com placebo em 1.383 pacientes. Nesse caso, todos os pacientes estavam em uso de medicamento antimania (29). Foi demonstrado resultados insatisfatórios acerca da utilização de antidepressivos em depressão bipolar. Embora a combinação de fármacos antimania com antidepressivos tenha reduzido sintomas depressivos, resultando em diferença estatisticamente significativa (diferença padronizada das médias ou SMD=0,165, IC95%=0,051-0,278;P=0,004), o efeito clínico encontrado foi pequeno: não houve diferença nas taxas de resposta clínica (SMD=1,158, IC95%=0,840-1,597; P=0,371) e de remissão de sintomas (SMD=1,220, IC95% 0,874-1,703, P=0,243).

Acerca especificamente da paroxetina, há dois ensaios clínicos randomizados que merecem

destaque (30,31). Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 366 pacientes com diagnóstico de depressão bipolar foram randomizados (1:1) para receber estabilizador de humor associado ou não a antidepressivo (31). O desfecho primário foi a manutenção do humor estável, sem sintomas depressivos, ao longo de oito semanas - chamada de remissão sustentada de sintomas. Paroxetina foi iniciada na dose de 10 mg e gradualmente elevada a 40 mg/dia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A ausência de resposta5 ao antidepressivo como adjuvante ao estabilizador de humor no tratamento de pacientes com depressão bipolar não diferiu entre pacientes com diagnóstico de THB do tipo I e do tipo II. Em contrapartida, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de virada maníaca, de hipomania ou de episódios mistos entre os pacientes que receberam a associação de estabilizador de humor e antidepressivo (10,1%) e aqueles que receberam estabilizador de humor e placebo (10,7%). No segundo estudo, 740 pacientes (478 com diagnóstico de THB do tipo I e 262 com diagnóstico de THB do tipo II) em episódio depressivo foram randomizados em quatro grupos: quetiapina 300 mg/dia (n=245), quetiapina 600 mg/dia (n=247), paroxetina 20 mg/dia (n=122) e placebo (n=126) (30). O desfecho principal foi resposta ao tratamento, avaliada pela redução de sintomas depressivos mensurados por escala específica. Pacientes tratados com quetiapina (em ambas as doses) apresentaram redução estatisticamente significativa dos sintomas de depressão (P<0,05) quando comparado ao placebo; a paroxetina, contudo, não diferiu do placebo no alívio dos sintomas depressivos.
Ainda, para o caso em tela, planeja-se o uso de antidepressivo em longo prazo como tratamento de manutenção, com a finalidade de evitar novos episódios depressivos. Nessa linha, meta-análise de 7 ensaios clínicos randomizados (n=532) compararam antidepressivos em combinação com medicamentos anti-mania (por exemplo, lítio) com a associação de placebo a drogas antimaníacas (32). Depois de um período mínimo de 4 meses de seguimento, pacientes em uso da combinação de antidepressivos com antimania apresentaram menor número de recidivas do que os pacientes utilizando a associação de placebo e fármacos antimania (RR=0,70, IC 95% 0,50-0,97; NNT=12,5) sem aumento do risco de virada maníaca (RR=1,26, IC95% 0,77-2,05). Ainda assim, conclui-se que a prescrição de qualquer antidepressivo para a condição médica do caso em tela segue incerta (32). Com base nos dados descritos, a paroxetina não é recomendada na condição do caso em tela (2).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Não se espera benefícios

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAROXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do acréscimo de antidepressivo ao tratamento antimania no tratamento de manutenção de pacientes com THB, como no caso em tela. É digno de nota que, por vezes, confunde-se a resposta ao acréscimo de antidepressivo com a trajetória natural da doença bipolar, em que episódios de mania e de depressão regridem espontaneamente com o passar do tempo (14).
Ainda que a prescrição de antidepressivo no contexto do caso em tela possuísse eficácia comprovada por estudos de elevada qualidade metodológica, o parecer seria desfavorável à medida que se recomendaria preferência por alternativas ou melhor estudadas no quadro

clínico da parte autora e/ou 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. Trisha Suppes. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
13. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
14. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2020;
15. 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
16. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.

17. Naguy A. Paroxetine: Into Oblivion? Prim Care Companion CNS Disord. 2018;20(1).
18. Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine—the antidepressant from hell? Probably not, but caution required. Psychopharmacol Bull. 2016;46(1):77.
19. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Vol. 2. Oxford University Press; 2007.
20. Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? 2008;
21. Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. J Clin Psychiatry. 2010;72(3):356–66.
22. Vieta E, Garriga M. Adjunctive antidepressants in bipolar depression. Lancet Psychiatry. 2016;3(12):1095.
23. Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL, Özerdem A, et al. International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2011;72(10):1295–310.
24. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry. 2013;14(3):154–219.
25. Licht R, Gijsman H, Nolen W, Angst J. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. Acta Psychiatr Scand. 2008;118(5):337–46.
26. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;
27. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1537–47.
28. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of Antidepressant Treatment of Bipolar Depression. Focus. 2015;13(1):102–12.
29. 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.
30. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry. 2010;71(2):163–74.
31. 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.
32. Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders–A meta-analysis of randomized controlled trials. J Affect Disord. 2017;223:41–8.

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 18), a parte autora encontra-se em acompanhamento psiquiátrico desde 2016. Possui diagnóstico de

Transtorno de Humor Bipolar e, atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave com sintomas psicóticos. Faz uso de paroxetina 50 mg/dia, aripiprazol 25 mg/dia e levomepromazina 100 mg/ dia. Nesse contexto, pleiteia o fármaco paroxetina.

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 clássico envolve humor elevado e eufórico, marcado por desinibição e expansividade à 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. 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, a alucinações.

O THB engloba um espectro de doenças, agrupadas segundo a gravidade dos sintomas agudos de mania (2,3). Pacientes que apresentam episódios claros de mania que, em geral, demandam tratamento em internação hospitalar, são diagnosticados com THB do tipo I. Nesses casos, tem-se autoestima inflada, diminuição da necessidade de sono, pressão de fala, pensamentos acelerados, dificuldade de concentração, agitação psicomotora e comportamento de risco, gerando necessariamente prejuízo significativo ao paciente. Em contrapartida, no THB do tipo II há ocorrência de episódios de hipomania, ou seja, de períodos que se diferenciam de mania por apresentarem menor duração ou menor gravidade, sem necessariamente acarretar em prejuízos significativos na vida do paciente.

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 (1). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (5). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com THB (6,7) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (8). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (9). 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 (10). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de THB varia de US $ 1.904 a US $ 33.090.

Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de THB do tipo I em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (11). 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. Depois de remissão do quadro depressivo, 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 (2,12–14).

Para o tratamento de episódio depressivo, em pacientes com diagnóstico de THB do tipo II, a quetiapina (disponível no SUS) é o único fármaco recomendado como primeira linha de

tratamento (2,15). Lítio, lamotrigina e sertralina (disponíveis pelo SUS) aparecem como tratamento de segunda linha, justamente porque possuem menor qualidade de evidência, embasando sua prescrição. Aripiprazol não está entre as terapias farmacológicas recomendadas e a paroxetina está contra-indicada.