

Nota Técnica 66898

Data de conclusão: 07/03/2022 15:02:39

Paciente

Idade: 48 anos

Sexo: Masculino

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 66898

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 - intoxicação aguda.

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 NALTREXONA

Via de administração: VO

Posologia: naltrexona 50mg 60 cp 02 cp VO por dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: CLORIDRATO DE NALTREXONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há. As opções medicamentosas disponíveis pelo SUS para quadros associados a transtorno por uso de álcool tem indicação relacionada ao tratamento da síndrome de abstinência alcóolica, para a qual pode-se utilizar o diazepam ou clonazepam. Ainda, o SUS dispõe de antipsicóticos, como haloperidol e clorpromazina, que podem ser necessários, especialmente na ocorrência de sintomas psicóticos ou de delirium associado à síndrome de abstinência (24).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE NALTREXONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 82,76

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE NALTREXONA

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 NALTREXONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A naltrexona é um antagonista de receptores opióides, ou seja, que atua bloqueando os receptores opióides e, com isso, impedindo a ligação de opióides exógenos. Seu efeito na redução do consumo de álcool dá-se pela modulação de sistemas opióides, limitando os efeitos reforçadores do uso. Foi estudada em períodos de uso de até um ano (18).

Uma revisão sistemática que incluiu 50 ensaios clínicos randomizados (totalizando 7.793 pacientes) identificou que a naltrexona reduziu o risco de uso pesado de álcool em 83%, quando comparado ao grupo placebo, com NNT=9, e diminuiu em 4% a quantidade de dias de uso. Também concluiu que, apesar de ser um medicamento seguro, apresenta efeitos modestos no tratamento da dependência, reduzindo em 17% o risco de beber em excesso (NNT=10) (25). Metanálise recente encontrou resultados favoráveis à naltrexona de liberação prolongada na diminuição de dias de consumo de álcool por mês, diminuição de consumo pesado, indicando que o tratamento resultou em 2 dias a menos de consumo de bebida por mês (diferença média de -2,0 com intervalo de confiança (IC) de 95% de -3,4 a -0,6; P=0,03) e 1,2 dias a menos de consumo pesado por mês (diferença média de -1,2 com IC95% de -0,2 a -2,1; P=0,02) em comparação com placebo. Com uma maior duração de tratamento, espera-se maior efeito na quantidade de consumo (26).

Outra revisão sistemática e metanálise avaliou intervenções em pacientes com dependência de álcool recentemente desintoxicados, em tratamento na atenção primária à saúde. A revisão incluiu 64 estudos, totalizando 43 intervenções, das quais apenas o acamprosato demonstrou probabilidade de manutenção da abstinência, com impacto moderado na probabilidade de atingir a resposta terapêutica (razão de chances de 1,86 com IC95% de 1,49 a 2,33, correspondendo a uma probabilidade absoluta de 38%). Nessa revisão, o acamprosato foi a única intervenção associada a evidências de eficácia, efetividade e aceitação de uso por 12 meses, no que se refere à manutenção de abstinência em pacientes que já passaram por tratamento de desintoxicação (27).

Uma revisão recente avaliou aspectos epidemiológicos e de tratamento em relação à comorbidade entre transtorno bipolar e transtorno por uso de álcool (28). Concluiu-se que há dados limitados a respeito da eficácia da naltrexona na redução da fissura e na diminuição do consumo de álcool entre os indivíduos com diagnóstico comórbido de transtorno bipolar e transtorno por uso de álcool. Nesse sentido, um estudo de amostra pequena, com 50 participantes, evidenciou que após 12 semanas de uso de naltrexona na dose de 50 mg/dia, quando comparada a placebo, houve maior probabilidade de manter abstinência entre os sujeitos que utilizaram naltrexona (33,1% vs. 7,3%), bem como redução na quantidade de consumo nos dias de uso de álcool (redução de 63,4% vs. 32,8%) e maior quantidade de dias

de abstinência entre os participantes que utilizaram naltrexona (29). Apesar dos achados, o nível de significância estatística encontrada foi de $P=0,10$, sinalizando tratar-se de achados incidentais não generalizáveis. Em suma, ainda são necessárias pesquisas adicionais para recomendações consistentes sobre o tratamento das condições alegadas pelo autor, quando em comorbidade (28).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução no consumo de álcool e opióides pela diminuição de efeitos de recompensa e da fissura. Pode ser utilizada em pacientes com consumo ativo da substância.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE NALTREXONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão:

Apesar de o fármaco pleiteado naltrexona ser considerado opção de primeira linha para o tratamento farmacológico do transtorno por uso de álcool em síndrome de dependência, não há evidências consistentes acerca do uso de naltrexona em quadros como o alegado pelo autor, em que há comorbidade de transtorno afetivo bipolar com transtorno por uso de álcool.

No caso em tela, não há descrição especificada do quadro clínico apresentado pelo autor relacionado ao uso de álcool: qual padrão de uso, quais sintomas seriam o alvo do tratamento, se tem episódios de compulsão, entre outras informações do quadro clínico que o médico assistente julgue pertinentes. Nesse sentido, também não foi encontrada informação específica se o autor apresenta quadro de dependência ao álcool ou não, bem como não há descrição acerca da intensidade do transtorno por uso de álcool atualmente, o que é necessário para determinar indicação de uso de tratamento farmacológico. Considerando que há registro de uso prévio de naltrexona, não foi identificada descrição acerca da resposta ao tratamento, nem indicação de tempo de uso. Há elementos indicativos de que a prescrição de naltrexona está presente no esquema terapêutico do autor há alguns anos, e não há informações que esclareçam o motivo de ter sido indicada por tempo prolongado no caso em tela. Além disso, não há descrição precisa das medidas psicossociais já realizadas, considerando que no âmbito do SUS há disponibilização de serviços especializados que podem lançar mão de tais medidas, os CAPS e CAPS-AD. Por fim, nos atestados médicos apensos aos autos não há elementos claros que permitam concluir se o tratamento com o fármaco pleiteado refere-se ao manejo do episódio de intoxicação alcoólica, conforme diagnóstico alegado, que por definição se trata de condição transitória, ou se há constatação de síndrome de dependência ao álcool e qual sua intensidade. Em conclusão, não foram encontradas informações suficientes para embasar a análise técnica acerca da dispensação do fármaco.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [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.](#)
2. [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.](#)
3. [Suppes T. Bipolar disorder in adults: Clinical features. Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
4. [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.](#)
5. [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.](#)
6. [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.](#)
7. [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.](#)
8. [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.](#)
9. [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.](#)
10. [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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorio_TranstornoBipolar_CP.pdf\)](#)
11. [Shelton RC, Bobo WV. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
12. [Shelton RC, Bobo WV. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
13. [Shelton RC, Bobo WV. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects](#)

[of antidepressants. Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)

14. Jacob A, Wang P. Alcohol intoxication and cognition: implications on mechanisms and therapeutic strategies. *Front Neurosci.* 2020;14:102.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5th ed. Washington: APA; 2013.
16. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(2):166.
17. Cowan E, Su MK. Ethanol intoxication in adults. [Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
18. Caputo F, Agabio R, Vignoli T, Patussi V, Fanucchi T, Cimarosti P, et al. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med.* 2019;14(1):143-60.
19. Holtz SR. Alcohol use disorder: Pharmacologic management. [Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
20. Saitz, R. Approach to treating alcohol use disorder. [Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
21. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(17):2003-2017. doi:10.1001/jama.295.17.2003
22. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;175(1):86-90. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.1750101.
23. Artmed+PSI, 2021. [recurso eletrônico, acesso em 09/2021]
24. Hoffman RS, Weinhouse GL. Management of moderate and severe alcohol withdrawal syndromes. [Waltham, MA: UpToDate. 2021.](#)
25. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD001867. DOI: 10.1002/14651858.CD001867.pub3.
26. Murphy CE 4th, Wang RC, Montoy JC, Whittaker E, Raven M. Effect of extended-release naltrexone on alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2021 May 25. doi: 10.1111/add.15572.
27. Cheng HY, McGuinness LA, Elbers RG, MacArthur GJ, Taylor A, McAleenan A, Dawson S, López-López JA, Higgins JPT, Cowlshaw S, Lingford-Hughes A, Hickman M, Kessler D. Treatment interventions to maintain abstinence from alcohol in primary care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020 Nov 25;371:m3934. doi: 10.1136/bmj.m3934.

28. Grunze H, Schaefer M, Scherk H, Born C, Preuss UW. Comorbid Bipolar and Alcohol Use Disorder-A Therapeutic Challenge. *Front Psychiatry*. 2021 Mar 23;12:660432. doi: 10.3389/fpsyt.2021.660432.
29. Brown ES, Carmody TJ, Schmitz JM, Caetano R, Adinoff B, Swann AC, Rush AJ (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of naltrexone in outpatients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 33, 1863–1869.
30. Avanceña ALV, Miller N, Uttal SE, Hutton DW, Mellinger JL. Cost-effectiveness of alcohol use treatments in patients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021 Jun;74(6):1286-1294. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.004.
31. Schwappach D, Popova S, Mohapatra S, Patra J, Godinho A, Rehm J. Strategies for evaluating the economic value of drugs in alcohol dependence treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2012 May 1;122(3):165-73. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.08.026.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Os atestados e laudos médicos apensos aos autos informam que o autor tem diagnóstico de transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave (códigos diagnósticos registrados CID10 F31.4 e F31.5), bem como transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - intoxicação aguda (CID10 F10.0). Há descrição de que o autor já realizou tratamento no CAPS Novo Amanhã, no âmbito do SUS, assim como registro de, pelo menos, cinco internações psiquiátricas, entre os anos de 2016 e 2021. Foi identificado atestado médico datado de 24/05/2021 com descrição de que as “medicações existentes no SUS não respondem aos sintomas do mesmo”, mas sem especificar a quais medicações se refere, tempo de uso, dose máxima, motivo da escolha dos fármacos e outras informações relevantes para determinar adequação do uso para os diagnósticos informados e resposta terapêutica. Ainda, nos atestados médicos apensos aos autos, não há informações precisas a respeito do quadro clínico do autor e dos tratamentos complementares realizados. Apesar de haver cópias de prontuário referentes a períodos de internação psiquiátrica, bem como referente a acompanhamento no âmbito do SUS (Unidade de Atenção à Vida Novo Amanhã), tais documentos não permitem tecer conclusões inequívocas acerca das questões citadas acima, relativas ao quadro clínico e tratamento do autor. Foi possível identificar registros, nos diferentes períodos de internação, de uso dos fármacos topiramato, nortriptilina e fenobarbital, além dos fármacos pleiteados na inicial.

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é um transtorno psiquiátrico caracterizado por episódios de mania ou de hipomania e de depressão (1-3). 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 (1,3). Podem ocorrer pensamentos de ruína que, quando impassíveis, são denominados de delírios.

Globalmente, o TAB possui prevalência estimada entre 1,5% a 2,5% ao longo da vida - ou seja, trata-se de uma doença relativamente comum (2,3). 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 (3). A maioria dos pacientes apresenta-se, inicialmente, em episódio depressivo (4). Normalmente, episódios de mania, hipomania e depressão consomem cerca de metade da vida do paciente diagnosticado com TAB (5, 6) de forma que, em um terço do tempo, são incapazes de manter atividades laborais (7). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população em geral (8). Dessa forma, o Estudo Global de Carga de Doenças (do inglês, Global Burden of Disease Study) indicou que o TAB 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 (9).

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento do Transtorno Bipolar varia conforme o curso da doença (10). 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 o escitalopram), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento do episódio agudo 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. Como alternativa, sugerem-se os antipsicóticos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor - entre eles, a olanzapina, a quetiapina e a risperidona. Depois da remissão do quadro agudo, sugere-se estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina ou carbamazepina) ou antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, risperidona, ou clozapina) para tratamento de manutenção. Diretrizes internacionais reforçam o tratamento indicado em diretriz nacional (1,11-13).

Quanto ao transtorno por uso de álcool, encontra-se entre os transtornos por uso de substâncias mais prevalentes em todo o mundo. A intoxicação por álcool tem como principal característica a ocorrência de alterações comportamentais e psicológicas transitórias, com início logo após o consumo de álcool (14). Inicialmente, ocorrem sintomas como loquacidade, bem-estar, humor expansivo, que podem ser seguidos de lentificação psicomotora, retraimento e prejuízo cognitivos agudos. Pode ser percebida a presença de fala arrastada, instabilidade de marcha, desinibição, seguidas de incoordenação motora e, em casos graves, de estupor ou coma. A intoxicação aguda por álcool pode também desencadear comportamento de risco, relacionado a prejuízo momentâneo no juízo crítico (15,16).

Não há indicação de tratamento medicamentoso específico para o quadro de intoxicação aguda por uso de álcool. Nesse sentido, o tratamento do quadro de intoxicação aguda por álcool, alegado nos atestados médicos apensos aos autos, é primariamente um tratamento de suporte, enquanto estiverem presentes as manifestações clínicas de intoxicação alcoólica, com indicação de manter o paciente em ambiente calmo e com poucos estímulos. Em alguns casos de sintomas graves de intoxicação alcoólica, além de manter tratamento de suporte visando a manter as vias aéreas pérvias e monitoramento do status respiratório, bem como uso de soluções isotônicas endovenosas nos casos de desidratação, também pode ser necessário uso

de antídotos, como o flumazenil, para aumentar a eliminação e diminuição da concentração sérica de álcool. Nesses casos, trata-se de uma situação de emergência médica, que deve ter tratamento imediato (16, 17, 18).

No transtorno por uso de álcool, o tratamento medicamentoso geralmente é indicado nos casos de síndrome de dependência ao álcool, em pacientes com subtipos moderados a graves do transtorno, assim como no tratamento da síndrome de abstinência. Mesmo assim, o tratamento farmacológico deve ser prescrito em conjunto com intervenções psicossociais, embora possa ser utilizado algum fármaco mesmo se os pacientes não participarem ou aderirem a outras medidas não-farmacológicas. Não há estudos consistentes que justifiquem a indicação de uso de fármacos nos pacientes com sintomas leves de transtorno por uso de álcool, considerando o impacto na funcionalidade, e, nesse caso, recomenda-se geralmente tratamento inicial com intervenções psicossociais (19, 20).

As escolhas farmacológicas com evidência de eficácia para o transtorno por uso de álcool, na fase de dependência, são a naltrexona, o dissulfiram e/ou o acamprosato (19-23). O uso de naltrexona, fármaco pleiteado, deve ser mantido por pelo menos 3 a 6 meses, em alguns casos sendo necessário manter uso por tempo indeterminado. A indicação de uso da naltrexona pode ser realizada mesmo quando o paciente ainda faz consumo ativo de álcool - diferente de fármacos benzodiazepínicos ou do dissulfiram, em que a indicação de uso se dá apenas após a cessação do consumo da substância (20, 23). Para o tratamento farmacológico para o manejo da síndrome de abstinência alcoólica, e nesse caso há indicação de uso de fármacos benzodiazepínicos, como diazepam, clonazepam ou lorazepam (19-23).