Nota Técnica 68528

Data de conclusão: 17/03/2022 16:00:15

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapiranga/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 Federal da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 68528

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

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos (Evento 1, OUT8, Página 1)

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 DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: duloxetina 30mg, tomar 2cp pela manhã, 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 DULOXETINA

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: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 74,25

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

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 DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980 (17,18). Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (19). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada.
A utilização de antidepressivos no manejo de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de THB é controverso (15,20). A controvérsia deve-se a dois pontos principais: a eficácia dos antidepressivos em pacientes com diagnóstico de THB segue incerta (21,22) e há possibilidade de eventos adversos graves, como virada maníaca e ciclagem rápida (2,23–27)
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 valproato de sódio, utilizados pelo caso em tela) 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 (28). 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 (29). Novamente, a resposta 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 (30). 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).
Para o caso em tela, contudo, pleiteia-se o uso de antidepressivo por tempo indeterminado. Ou seja, além do tratamento agudo, no tratamento de manutenção, com a finalidade de evitar

novos episódios depressivos. Nessa linha, uma 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 (31). 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 (31).
A maioria dos antidepressivos não foi estudada adequadamente em pacientes com depressão bipolar. Entre eles, a duloxetina carece de estudos nessa condição específica. De fato, em 30 de novembro de 2021, realizou-se busca na base de dados PubMed com as palavras-chave (duloxetine) AND (bipolar). Não foram encontrados estudos com comparador. Nessa linha, revisão sistemática recente também não encontrou estudos acerca da utilização de duloxetina no tratamento de episódio depressivo em pacientes com diagnóstico de THB (32).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável fundamentalmente pela incerteza de benefício do uso de antidepressivo no tratamento de pacientes com THB, como o caso em tela.
Ainda que a prescrição de antidepressivo no contexto do caso em tela possuísse eficácia comprovada por estudos de elevada qualidade metodológica, de frente às informações prestadas, o parecer seria desfavorável à medida que se recomendaria preferência por alternativas 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. 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. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
18. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
19. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(10).
20. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Vol. 2. Oxford University Press; 2007.
21. Ghaemi SN. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? 2008;
22. Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. J Clin Psychiatry. 2010;72(3):356–66.
23. Vieta E, Garriga M. Adjunctive antidepressants in bipolar depression. Lancet Psychiatry. 2016;3(12):1095.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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;
28. 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.
29. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of Antidepressant Treatment of Bipolar Depression. Focus. 2015;13(1):102–12.
30. 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.
31. 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.
32. Muscatello MRA, Zoccali RA, Pandolfo G, Mangano P, Lorusso S, Cedro C, et al. Duloxetine in psychiatric disorders: expansions beyond major depression and generalized anxiety disorder. Front Psychiatry. 2019;10:772.

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, OUT8, Página 1), a parte autora, com 44 anos de idade, possui diagnóstico de transtorno de humor bipolar (Evento 1, OUT8, Página 1). Atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave. Para tratamento, fez uso prévio de fluoxetina e de amitriptilina. Pleiteia acesso ao medicamento duloxetina.
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).