

Nota Técnica 87438

Data de conclusão: 29/07/2022 20:08:23

Paciente

Idade: 37 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz 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: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 87438-A

CID: F33.3 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno Depressivo Recorrente, Episódio Atual Grave Com Sintomas Psicóticos, Transtorno Esquizoafetivo do Tipo Depressivo

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 ESCETAMINA

Via de administração: Intra-Nasal

Posologia: Escetamina Intra-Nasal 28mg 24 dispositivos no primeiro mês e, após, 12 dispositivos no segundo, terceiro, quarto, quinto e sexto meses.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 ESCETAMINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Ademais, conforme consta em Protocolo Clínico de Transtorno Esquizoafetivo, há antipsicóticos tanto de uso oral quanto de uso intramuscular disponíveis pelo SUS [\(2\)](#). Mais precisamente, do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), estão disponíveis o cloridrato de clorpromazina, o haloperidol e o decanoato de haloperidol. Enquanto que do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) estão disponíveis risperidona, hemifumarato de quetiapina, cloridrato de ziprasidona, olanzapina e clozapina, e do Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, está disponível a tioridazina. Especificamente para o caso em tela, há possibilidade de eletroconvulsoterapia.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE ESCETAMINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE ESCETAMINA

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 ESCETAMINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A escetamina age como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (15). É um fármaco bastante recente: o medicamento novo, Spravato®, possui registro, como medicamento, na ANVISA desde novembro de 2021. Trata-se de um mecanismo de ação inovador, que promete oferecer alívio dos sintomas depressivos em cerca de um dia. A escetamina é um enantiômetro (ou seja, uma molécula muito parecida) da cetamina. A cetamina é uma substância utilizada há mais de cinquenta anos como anestésico, especialmente na medicina veterinária. Denominada de K, Special K, Super K, vitamina K, entre outros, a cetamina é usada informalmente de forma recreacional e possui risco de dependência química (16,17). A escetamina, em sua apresentação intranasal, é prescrita em duas fases: de indução, entre uma e quatro semanas, quando é prescrita, mais comumente, na dose de 56 ou 84 mg ao dia e de manutenção, de cinco a oito semanas, quando se recomenda dose semanal de 56 ou 84 mg ao dia.

Fedgchin e colaboradores (2019) compararam a associação de escetamina com antidepressivo (n=231) com placebo com antidepressivos (n=113) em pacientes com depressão resistente (18). Para isso, organizaram um ensaio clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, comparado com placebo (substância ativa), denominado de Transform-1. Nele, foram excluídos pacientes com ideação ou tentativa de suicídio nos seis meses anteriores ao estudo, bem como pacientes com história de dependência química, com possibilidade de transtorno de humor bipolar e com sintomas psicóticos. Depois de quatro semanas de tratamento, não se identificou diferença estatisticamente significativa entre escetamina e placebo. Os eventos adversos mais comuns foram náusea (29,4% versus 10,6%), tontura (25,1% versus 8,8%), dissociação (26,8% versus 3,5%), dor de cabeça (20,3% versus 16,8%), e vertigem (20,8% versus 1,8%).

No ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e comparado com placebo (substância ativa), Transform-2, Popova e colaboradores (2019) também compararam a associação de escetamina com antidepressivos (n=114) com placebo combinado a antidepressivos (n=109) (19). Novamente, pacientes com ideação ou tentativa de suicídio nos seis meses anteriores ao estudo, bem como pacientes com história de dependência química, com possibilidade de transtorno de humor bipolar e com sintomas psicóticos foram excluídos do estudo. Depois de 28 dias de tratamento, verificou-se redução dos sintomas depressivos por meio da pontuação da escala de sintomas depressivos de Montgomery-Åsberg (diferença

das médias dos mínimos quadrados de -4,0 com intervalo de confiança de 95% de -7,31 a -0,64) às custas de importantes eventos adversos (dissociação, tonturas, vertigens, disgeusia), que levaram 7% dos participantes a descontinuar o tratamento, em comparação com 0,9% do grupo controle.

Os participantes que atingiram a remissão dos sintomas, tanto do estudo Transform-1 quanto Transform-2, foram encaminhados para o estudo Sustain-1, que avaliou o tratamento de manutenção com escetamina (20). Nele, o desfecho principal foi recaída da doença, ou seja, ocorrência de novo episódio depressivo. Um total de 176 participantes alcançou a remissão dos sintomas. Dentre eles, 24 (26,7%) no grupo escetamina associado a antidepressivo e 39 (45,3%) no grupo placebo combinado a antidepressivo tiveram recaída ($P=0.003$ com número necessário para tratar de 6). De forma que o tratamento com escetamina, adjunto a antidepressivo, diminuiu o risco de recaída em 51% (taxa de risco de 0,49 com intervalo de confiança de 95%, 0,29 a 0,84) entre os pacientes que alcançaram remissão estável de episódio depressivo resistente.

Revisão sistemática sumarizou a eficácia e segurança da escetamina no tratamento de depressão resistente (21). Foram identificados cinco ensaios clínicos. Em todos, a escetamina foi comparada com placebo. Concluiu-se que a escetamina parece ser eficaz no tratamento de depressão resistente; contudo, há ressalvas com relação a sua superioridade se comparada a outros tratamentos adjuntos, como antipsicóticos e antidepressivos.

Em revisão realizada para a presente nota técnica, não foram encontrados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de escetamina no tratamento de episódio depressivo.

Divulgada pelo governo canadense, está disponível para consulta um sumário das evidências atualmente disponíveis, no qual não consta análise de custo-efetividade (22). A análise do governo britânico encontra-se, atualmente, em desenvolvimento com previsão de divulgação em 22 de junho de 2022 (23).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminada para o caso em tela em função do diagnóstico principal de transtorno esquizoafetivo, da tentativa recente de suicídio e da comorbidade com dependência química, situações nas quais a eficácia e segurança da escetamina não foram avaliadas.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE ESCETAMINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um medicamento recente com potencial eficácia e segurança no tratamento de episódio depressivo resistente, quando comparado ao placebo. Contudo, com base nas evidências atualmente disponíveis, não se pode garantir sua eficácia no tratamento da condição em tela. Ademais, para justificar seu custo elevado, faz-se necessário estudos comprovando sua superioridade aos fármacos atualmente disponíveis no SUS, bem como avaliações de custo-efetividade.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
 2. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo \[Internet\]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>](#)
 3. [Tondo L, Vázquez G, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, et al. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. Acta Psychiatr Scand. 2016;133\(1\):34–43.](#)
 4. [World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2004;](#)
 5. [Essali A, Haasan NA, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(1\).](#)
 6. [Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001;158\(4\):518–26.](#)
 7. [Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;\(2\).](#)
 8. [Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32\(4\):715–23.](#)
 9. [Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(3\).](#)
 10. [Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2000;](#)
 11. [Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs. 2012;26\(5\):403–20.](#)
 12. [Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? Nord J Psychiatry. 2014;68\(4\):227–35.](#)
 13. [Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. J Clin Psychiatry. 2016;77\(suppl 3\):1–24.](#)
 14. [Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. JAMA Psychiatry. 2018;75\(4\):347–55.](#)
 15. [Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)
 16. [Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. J Pharm Pract. 2014;27\(6\):582–6.](#)
 17. [Corkery JM, Hung WC, Claridge H, Goodair C, Copeland CS, Schifano F. Recreational ketamine-related deaths notified to the National Programme on Substance Abuse Deaths, England, 1997–2019. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2021;35\(11\):1324–48.](#)
 18. [Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study \(TRANSFORM-1\). Int J Neuropsychopharmacol. 2019;22\(10\):616–30.](#)

19. [Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. Am J Psychiatry. 2019;176\(6\):428–38.](#)
20. [Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019;76\(9\):893–903.](#)
21. [Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review. Cureus. 2021;13\(8\).](#)
22. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Esketamine for Treatment Resistant Depression \[Internet\]. 2019. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0075_esketamine-for-treatment-resistant-depression.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/eh0075_esketamine-for-treatment-resistant-depression.pdf\)](#)
23. [National Institute for Health and Care Excellence. Esketamine for treatment-resistant depression \(ID1414\) In development \[GID-TA10371\]Expected publication date: 22 June 2022 \[Internet\]. 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371>](#)

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, OUT12, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave com sintomas psicóticos, segundo laudo médico de março de 2022 (Evento 1, ATESTMED13, Página 1). Foi recentemente internado por uso de múltiplas substâncias e possui risco de auto-agressão, com tentativas prévias de suicídio. Fez uso prévio de múltiplos fármacos: fluoxetina 80 mg ao dia, sertralina 200mg ao dia, venlafaxina 300 mg ao dia, paroxetina 60 mg ao dia, escitalopram 30 mg ao dia, risperidona 10 mg ao dia, interrompidos por ineficácia, bem como de clomipramina 150 mg ao dia, imipramina 150 mg ao dia, lítio 1.200 mg ao dia, quetiapina 400 mg ao dia, haloperidol 20 mg ao dia e haloperidol decanoato 3 ampolas ao mês, flufenazina depot 50 mg ao mês, clorpromazina 400 mg ao dia, lurasidona 160 mg ao dia, ziprasidona 120 mg ao dia, olanzapina 30 mg ao dia, aripiprazol 30 mg ao dia e clozapina 400 mg ao dia, interrompidos por eventos adversos. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos: 1- escetamina, 2- brexpiprazol, 3- divalproato de sódio e 4- paliperidona. A presente nota técnica versará sobre a utilização de escetamina no tratamento de episódio depressivo grave com risco de suicídio, no contexto de paciente com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo.

O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população (1,2). Trata-se de uma entidade nosológica controversa por compartilhar inúmeras características com Esquizofrenia e com Transtornos de Humor (3). De fato, muitos estudos acerca da Esquizofrenia também englobam pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo (2). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo pressupõe a ocorrência simultânea de sintomas tanto para o diagnóstico de Esquizofrenia e quanto para diagnóstico de Transtorno de Humor sem, contudo, exibir critérios o bastante para se estabelecer diagnóstico nem de Esquizofrenia nem de Transtorno de Humor (4). Em contraste, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno Esquizoafetivo caracteriza-se pela ocorrência de episódios mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia

(como psicose), antecedidos ou seguidos de pelo menos duas semanas de delírios ou alucinações sem sintomas proeminentes de humor (1).

Embora guarde importantes semelhanças com a Esquizofrenia, no Transtorno Esquizoafetivo os sintomas tendem a ser menos graves e menos persistentes, acarretando em menor impacto no funcionamento social do paciente (1). Ainda assim, para pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, o risco de suicídio ao longo da vida é de 5%.

Divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo ratifica que agentes antipsicóticos, associados ou não a estabilizadores de humor, são medicamentos de primeira linha no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo (5–9). Em caso de falha terapêutica, sugere-se segunda tentativa com outro antipsicótico. Na refratariedade de dois antipsicóticos, recomenda-se o uso de clozapina. Em estudos comparativos entre antipsicóticos, clozapina apresentou superioridade evidente .

Ainda em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, coloca-se que na impossibilidade de adequada adesão à medicação de uso oral, pode-se trocar para fármaco injetável de uso mensal: o decanoato de haloperidol (2). O uso de antipsicóticos injetáveis objetiva facilitar adesão ao tratamento medicamentoso. Estima-se que entre 10 e 60% de pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo não utilizam adequadamente o tratamento prescrito (10). A irregularidade no uso de medicamentos aumenta risco de recaídas, de suicídio e de internações (11–13). De fato, a troca de medicamentos de uso diário para uso mensal – ou seja, de uso oral para uso injetável – foi associada a menor número de recaídas e de internações (13,14).

Tecnologia 87438-B

CID: F33.3 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos

Diagnóstico: Transtorno Depressivo Recorrente, Episódio Atual Grave Com Sintomas Psicóticos, Transtorno Esquizoafetivo do Tipo Depressivo

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: BREXPIRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: Brexipirazol 3mg 2cp ao dia contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: BREXPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há múltiplos agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina. Ademais, conforme consta em Protocolo Clínico de Transtorno Esquizoafetivo, há antipsicóticos tanto de uso oral quanto de uso intramuscular disponíveis pelo SUS [\(2\)](#). Mais precisamente, do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), estão disponíveis o cloridrato de clorpromazina, o haloperidol e o decanoato de haloperidol. Enquanto que do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) estão disponíveis risperidona, hemifumarato de quetiapina, cloridrato de ziprasidona, olanzapina e clozapina, e do Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, está disponível a tioridazina. Especificamente para o caso em tela, há possibilidade de eletroconvulsoterapia.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 543,58

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O brexpiprazol é um medicamento classificado como antipsicótico atípico, ou de segunda geração, porque seu mecanismo de ação baseia-se predominantemente na interação com receptores dopaminérgicos (15,16). É formalmente indicado no tratamento da depressão maior, embora comumente prescrito no tratamento de transtorno da esquizofrenia, do humor bipolar e no manejo de agressividade em doses de 2 a 4 mg ao dia.

Em 2 de maio de 2022, realizou-se busca avançada na base de dados PubMed com as palavras-chave (brexpiprazole) AND (schizoaffective). Não foram encontrados estudos clínicos avaliando a eficácia e a segurança do brexpiprazol para uso em pacientes adultos com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Em consulta a plataforma de registro de ensaios clínicos randomizados foram identificados 48 ensaios clínicos acerca da utilização de brexpiprazol para condições diversas, com destaque para Esquizofrenia, Transtorno Depressivo Maior e Transtorno de Humor Bipolar, entidades nosológicas que apresentam interseções com a condição em tela.

Com relação ao uso de brexpiprazol no tratamento de esquizofrenia, revisão sistemática e meta-análise em rede, publicada no periódico Lancet em 2019, investigou a eficácia e tolerabilidade de 32 medicamentos antipsicóticos (entre eles, o brexpiprazol e aripiprazol e múltiplas alternativas disponíveis pelo SUS) utilizados no tratamento de esquizofrenia (17). Foram incluídos 402 estudos, totalizando 53.463 participantes. Com relação à redução global de sintomas associados à esquizofrenia, por meio de comparações indiretas, o brexpiprazol mostrou-se menos eficaz do que a risperidona (diferença padronizada das médias ou SMD= -0,29 IC95%= -0,45 a -0,14) e a clozapina (SMD= -0,64 IC95%= -0,86 a -0,41) - opções fornecidas pelo SUS, para as quais houve ineficácia ou intolerância.

O brexpiprazol é comercializado exclusivamente pela empresa Lundbeck Brasil. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em abril de 2022, e com os dados de prescrição juntados ao processo, elaboramos a tabela acima.

Não foram identificados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de brexpiprazol no manejo de Transtorno Esquizoafetivo.

É digno de nota que, considerando-se pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (entidade nosológica para a qual há evidências de eficácia e segurança embasando a prescrição de brexpiprazol), o governo canadense recomenda seu reembolso apenas mediante redução significativa de preço (18). Coloca-se que "a evidência fornecida pelo fabricante não sugere que o brexpiprazol ofereça qualquer benefício clínico adicional em comparação com outros antipsicóticos atípicos; portanto, o preço não deve exceder o mínimo alternativa dispendiosa".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado

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

Conclusão

Tecnologia: BREXPIPAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A eficácia e segurança do brexpiprazol não foi avaliada para a condição em tela. Além de superioridade ao placebo, para justificar seu elevado custo faz-se necessário a existência de evidência de elevada qualidade metodológica mostrando superioridade do brexpiprazol aos medicamentos disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)

[2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo \[Internet\]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>](#)

[3. Tondo L, Vázquez G, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, et al. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. Acta Psychiatr Scand. 2016;133\(1\):34–43.](#)

[4. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2004;](#)

[5. Essali A, Haasan NA, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(1\).](#)

[6. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001;158\(4\):518–26.](#)

[7. Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;\(2\).](#)

[8. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32\(4\):715–23.](#)

[9. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(3\).](#)

[10. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2000;](#)

[11. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. CNS Drugs. 2012;26\(5\):403–20.](#)

[12. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca PM. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? Nord J Psychiatry. 2014;68\(4\):227–35.](#)

[13. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. J Clin Psychiatry. 2016;77\(suppl 3\):1–24.](#)

[14. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. JAMA Psychiatry. 2018;75\(4\):347–55.](#)

[15. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. John](#)

[Wiley & Sons; 2021.](#)

[16. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.](#)

[17. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;394\(10202\):939–51.](#)

[18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Brexpiprazole \[Internet\]. 2017. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0514_Rexulti_complete_Nov_24_17.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0514_Rexulti_complete_Nov_24_17.pdf\)](#)

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, OUT12, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Atualmente, encontra-se em episódio depressivo grave com sintomas psicótico, segundo laudo médico de março de 2022 (Evento 1, ATESTMED13, Página 1). Foi recentemente internado por uso de múltiplas substâncias e possui risco de auto-agressão, com inúmeras tentativas prévias de suicídio. Fez uso prévio de múltiplos fármacos: fluoxetina 80 mg ao dia, sertralina 200mg ao dia, venlafaxina 300 mg ao dia, paroxetina 60 mg ao dia, escitalopram 30 mg ao dia, risperidona 10 mg ao dia, interrompidos por ineficácia, bem como de clomipramina 150 mg ao dia, imipramina 150 mg ao dia, lítio 1.200 mg ao dia, quetiapina 400 mg ao dia, haloperidol 20 mg ao dia e haloperidol decanoato 3 ampolas ao mês, flufenazina depot 50 mg ao mês, clorpromazina 400 mg ao dia, lurasidona 160 mg ao dia, ziprasidona 120 mg ao dia, olanzapina 30 mg ao dia, aripiprazol 30 mg ao dia e clozapina 400 mg ao dia, interrompidos por eventos adversos. Nesse contexto, pleiteia os medicamentos: 1- escetamina, 2- brexpiprazol, 3- divalproato de sódio e 4- palmitato de paliperidona. A presente nota técnica versará sobre a utilização de brexpiprazol no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo.

O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população (1,2). Trata-se de uma entidade nosológica controversa por compartilhar inúmeras características com Esquizofrenia e com Transtornos de Humor (3). De fato, muitos estudos acerca da Esquizofrenia também englobam pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo (2). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo pressupõe a ocorrência simultânea de sintomas tanto para o diagnóstico de Esquizofrenia e quanto para diagnóstico de Transtorno de Humor sem, contudo, exibir critérios o bastante para se estabelecer diagnóstico nem de Esquizofrenia nem de Transtorno de Humor (4). Em contraste, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno Esquizoafetivo caracteriza-se pela ocorrência de episódios mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia (como psicose), antecedidos ou seguidos de pelo menos duas semanas de delírios ou alucinações sem sintomas proeminentes de humor (1).

Embora guarde importantes semelhanças com a Esquizofrenia, no Transtorno Esquizoafetivo os sintomas tendem a ser menos graves e menos persistentes, acarretando em menor impacto no funcionamento social do paciente (1). Ainda assim, para pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, o risco de suicídio ao longo da vida é de 5%.

Divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo ratifica que agentes antipsicóticos, associados ou não a estabilizadores de humor, são medicamentos de primeira linha no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo (5–9). Em caso de falha terapêutica, sugere-se segunda tentativa com outro antipsicótico. Na refratariedade de dois antipsicóticos, recomenda-se o uso de clozapina. Em estudos comparativos entre antipsicóticos, clozapina apresentou superioridade evidente .

Ainda em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, coloca-se que na impossibilidade de adequada adesão à medicação de uso oral, pode-se trocar para fármaco injetável de uso mensal: o decanoato de haloperidol (2). O uso de antipsicóticos injetáveis objetiva facilitar adesão ao tratamento medicamentoso. Estima-se que entre 10 e 60% de pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo não utilizam adequadamente o tratamento prescrito (10). A irregularidade no uso de medicamentos aumenta risco de recaídas, de suicídio e de internações (11–13). De fato, a troca de medicamentos de uso diário para uso mensal – ou seja, de uso oral para uso injetável – foi associada a menor número de recaídas e de internações (13,14).