

Nota Técnica 90722

Data de conclusão: 18/08/2022 13:33:32

Paciente

Idade: 29 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canguçu/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 Bagé

Tecnologia 90722-A

CID: F31 - Transtorno afetivo bipolar

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ARIPIPRAZOL

Via de administração: VO

Posologia: aripiprazol 15mg tomar 1 cp via oral a cada noite. Uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: ARIPIPAZOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Lítio, Ácido Valpróico, Quetiapina, Risperidona, Olanzapina, Lamotrigina, Clozapina (8)

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 137,55

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ARIPIPAZOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aripiprazol é um antagonista parcial dos receptores dopaminérgicos que, dependendo da concentração plasmática, age ou como agonista ou como antagonista serotoninérgico (15,16). O aripiprazol é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, bem como múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, a risperidona, a quetiapina, a clozapina e a olanzapina) (17). Antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade por receptores dopaminérgicos e interagem com outros receptores, como serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando comparados com os antipsicóticos típicos. Apesar de apresentarem menos efeitos adversos extrapiramidais, os antipsicóticos atípicos estão associados a efeitos adversos cardiometabólicos, como ganho de peso (18). A dose recomendada é de 10 a 30 mg/dia. Sua prescrição em monoterapia ou em combinação com estabilizadores de humor foi recomendada como terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico da mania aguda e para terapia de manutenção (2).

Metanálise em rede, publicada em 2020, comparou a eficácia de múltiplas alternativas terapêuticas no tratamento de manutenção do TAB (19). O desfecho principal foi recorrência ou recaída da doença, bem como interrupção do tratamento. Quarenta e um estudos foram identificados, totalizando 9.821 participantes. Aripiprazol, bem como a combinação de aripiprazol com lamotrigina, mostraram-se superiores ao placebo na prevenção de novos episódios de mania (RR 0,42, IC95% 0,21-0,84 e RR 0,51, IC95% 0,27-0,99 respectivamente); contudo, não diferiram de placebo na prevenção de novos episódios de depressão (RR 0,900, IC95% 0,417-1,942 e RR 0,574, IC95% 0,315-1,046 respectivamente). Aripiprazol em monoterapia ou em combinação não se mostrou superior às alternativas disponíveis pelo SUS (lítio, carbamazepina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e ácido valpróico) no que diz respeito à eficácia (avaliada pelo número de recaídas).

Metanálise de 97 estudos, com um total de 36.326 participantes, que avaliou o ganho de peso induzido por antipsicóticos evidenciou que o Aripiprazol está entre os antipsicóticos que produzem menor ganho de peso, quando comparada a outros antipsicóticos. Em comparação ao placebo, ao longo do tratamento por 6 semanas, produziu mínimo ganho de peso (até 1kg), mesmo em dose de 30mg/dia (20).

Com base em consulta à tabela CMED, atualizada em 2 de junho de 2022, e nos dados informados pelo prescritor, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade adequados à realidade brasileira comparando aripiprazol com alternativas disponíveis no SUS. Em análise de custo-efetividade realizada pelo governo canadense, o tratamento com aripiprazol foi associado a menores custos médicos em comparação com olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona (21). Dessa forma, o aripiprazol em monoterapia ou em combinação com estabilizadores de humor foi recomendado como terapia de primeira linha para o tratamento farmacológico da mania aguda e para terapia de manutenção. Nessa linha, estudo de custo-efetividade sueco evidenciou que, em função de menor efeito adverso metabólico, o aripiprazol geraria economia de custo incremental de 28,447 SEK com 0,04 anos de vida adicionais e 0,09 QALYs adicionais quando comparado à olanzapina (22).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção de recorrência ou recaída de episódios de mania.

Conclusão

Tecnologia: ARIPIPRAZOL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de aripiprazol no tratamento de manutenção ou de episódio maníaco/agitação psicomotora do TAB possui embasamento científico adequado. O aripiprazol, contudo, não se mostrou mais eficaz do que alternativas disponíveis pelo SUS. Além disso, é considerado fármaco de 3ª linha terapêutica como adjuvante nos episódios depressivos do Transtorno Bipolar.

Os documentos também descrevem que o autor está em uso de lurasidona, fármaco de mesma classe terapêutica do aripiprazol - antipsicótico. As recomendações terapêuticas atuais do transtorno bipolar não citam a possibilidade de associação terapêutica de fármacos de mesma classe, salvo a associação dos considerados estabilizadores do humor, como lítio e ácido valpróico. As evidências científicas indicam que, quando há necessidade de uso de antipsicótico em associação com outro fármaco, o outro fármaco seja um estabilizador do humor ou um antidepressivo, de acordo com o quadro clínico do paciente. A associação de dois antipsicóticos pode aumentar o risco de efeitos adversos, sem evidência de melhora de eficácia, para o diagnóstico alegado. Sendo assim, com base na literatura atual não há evidências que indiquem associação de dois antipsicóticos; portanto, o parecer é desfavorável à dispensação de aripiprazol.

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. Waltham, MA: UpToDate. 2022](#)
[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. 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.](#)
[7. 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.](#)

8. [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](https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf)
9. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. Waltham, MA: UpToDate. 2022
10. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2022
11. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. Waltham, MA: UpToDate. 2022
12. Goldberg JF. Complex Combination Pharmacotherapy for Bipolar Disorder: Knowing When Less Is More or More Is Better. Focus (Am Psychiatr Publ). 2019 Jul;17(3):218-231. doi: 10.1176/appi.focus.20190008. Epub 2019 Jul 16. PMID: 32047367; PMCID: PMC6999211.
13. Procyshyn RM, Honer WG, Wu TK, et al: Persistent antipsychotic polypharmacy and excessive dosing in the community psychiatric treatment setting: a review of medication profiles in 435 Canadian outpatients. J Clin Psychiatry 2010; 71:566–573
14. Brooks JO 3rd, Goldberg JF, Ketter TA, et al: Safety and tolerability associated with second-generation antipsychotic polytherapy in bipolar disorder: findings from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. J Clin Psychiatry 2011; 72:240–247
15. Erickson CA, Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole in autism spectrum disorders and fragile X syndrome. Neurotherapeutics. 2010;7(3):258–63.
16. Schatzberg AF, DeBattista C. Manual de psicofarmacologia clínica. Artmed Editora; 2016.
17. 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
18. Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. New England journal of Medicine. 2005;353(12):1209–23.
19. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Psychiatry. 2020;1–12.
20. Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426.
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Aripiprazole for Patients with Bipolar Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0780%20Aripiprazole%20for%20Bipolar%20Disorder%20Final.pdf>
22. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, Lindgren P. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand. 2011;124(3):214–25.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em atestados médicos apensos aos autos, o médico prescritor cita que o autor tem diagnóstico de Transtorno Bipolar do tipo I, já tendo feito uso de diversas opções terapêuticas - quetiapina, lamotrigina, topiramato, carbonato de lítio, risperidona, carbamazepina e haloperidol, com relato de que não houve sucesso terapêutico. Ainda, descreve que o autor apresentou efeitos colaterais e cita especificamente aumento de peso, com registro de peso 176 kg. Não há descrição específica acerca de qual(is) dos fármacos citados teria(m) ocasionado ganho de peso. Há descrição de que o autor está em uso de Divalproato de Sódio, Lurasidona e Aripiprazol (fármacos pleiteados no presente processo) em associação.

Foi realizado contato telefônico com o médico prescritor, para esclarecimento acerca do diagnóstico, em virtude da descrição de diagnósticos comórbidos que são por definição mutuamente excludentes. O médico assistente informou que o diagnóstico do autor é Transtorno Bipolar tipo I e ratificou um atestado emitido em 10/12/2020, que enviou para complementação das informações clínicas.

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) 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, em que se encontra o caso em tela, há depressão associada a delírios e, por vezes, a alucinações.

Globalmente, o TAB possui prevalência estimada de até 2,4% ao longo da vida (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 busca tratamento, inicialmente, durante um episódio depressivo (5). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população geral (6). O Estudo Global de Carga de Doenças (Global Burden of Disease) 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 (7). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de TAB varia de US \$ 1.904 a US \$ 33.090.

Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de TAB em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (8). 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, 9-11).

Apesar de não haver recomendações na literatura quanto à combinação de dois antipsicóticos para o tratamento do transtorno bipolar, na prática clínica até 20% dos pacientes com TAB são medicados com 2 ou mais fármacos antipsicóticos em associação. Quando comparados aos

pacientes que utilizam apenas um antipsicótico, não há evidências de melhora na funcionalidade ou nos sintomas do TAB; entretanto, pacientes com uso concomitante de 2 ou mais antipsicóticos tendem a apresentar mais efeitos adversos e mais necessidade de utilização de serviços de saúde (12, 13, 14). Dessa forma, não há recomendação de associação de fármacos antipsicóticos, e há alguns guidelines que recomendam expressamente evitar o uso de dois antipsicóticos atípicos em associação (12).

Tecnologia 90722-B

CID: F31 - Transtorno afetivo bipolar

Diagnóstico: Transtorno afetivo bipolar

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 LURASIDONA

Via de administração: VO

Posologia: lurasidona 80mg e 20mg, tomar 1 cp via oral a cada noite

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 sabe

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, risperidona e clozapina (8).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Lutab

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

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 LURASIDONA

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 LURASIDONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lurasidona é um antipsicótico de segunda geração ou atípico, cujo mecanismo de ação não é inteiramente compreendido [\(13\)](#). Sabe-se, contudo, que interage com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos [\(14\)](#). Foi, inicialmente, aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, para o tratamento de adultos com esquizofrenia [\(13\)](#). Em 2009, a empresa fabricante voltou-se à aprovação da lurasidona no tratamento da depressão bipolar. Para isso, organizou o Programa para Avaliar o Impacto Antidepressivo da lurasidona (do inglês, Program to Evaluate the Antidepressant Impact of Lurasidone ou PREVAIL) [\(15,16\)](#). Três ensaios clínicos randomizados, de fase 3, resultaram do PREVAIL: o estudo PREVAIL 2 (NCT 00868699) avaliou a eficácia e segurança da lurasidona em monoterapia [\(17\)](#), enquanto que o PREVAIL 1 e 3 (NCT 00868452 e NCT 01284517) estudaram a eficácia e segurança da lurasidona como terapia adjuvante com lítio ou valproato no tratamento de depressão bipolar [\(18, 19\)](#). Por fim, um estudo aberto permitiu que os pacientes de todos os três ensaios continuassem o

tratamento com lurasidona por mais 6 meses (19). Com base em seus resultados, a lurasidona foi aprovada pelo FDA, em 2013, para tratamento de depressão bipolar, tanto em monoterapia quanto em terapia adjuvante com lítio e valproato.

Nos estudos PREVAIL 1 e 3, Loebel e colaboradores (2014) avaliaram a eficácia da lurasidona como terapia adjuvante do lítio ou do valproato para o tratamento da depressão bipolar por meio de ensaio clínico randomizado e duplo-cego (18). Para isso, os participantes foram randomizados para receber, ao longo de seis semanas, tratamento adjuvante com lurasidona (n=183) ou com placebo (n=165). Os participantes encontravam-se em uso de níveis terapêuticos de lítio ou de valproato. Comparada ao placebo, a lurasidona foi responsável por redução estatisticamente significativa da severidade dos sintomas depressivos (-17,1 versus -13,5 com tamanho de efeito de 0,34), mensurados pela Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), e pela melhora clínica global dos participantes (-1,96 versus -1,51 com tamanho de efeito de 0,36), avaliada pela Escala de Impressão Clínica Global para uso em doença bipolar (CGI-BP). Em concordância, meta-análise de ensaios clínicos randomizados, que avaliou a eficácia e a segurança da lurasidona, em comparação ao placebo, no tratamento adjunto de depressão bipolar, verificou benefício no que tange alívio da sintomatologia depressiva com taxas de resposta (risco relativo de 1,73 com intervalo de confiança de 95% de 1,46 a 2,05; $P < 0,00001$) e remissão (RR de 1,57 com IC95% de 1,38 a 1,79; $P < 0,00001$) superiores ao placebo (20).

Em ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, denominado PREVAIL 2, pacientes diagnosticados com THB em episódio depressivo foram randomizados em três grupos: tratados com lurasidona em dose flexível entre 20 e 60 mg/dia (n=166), manejados com lurasidona em dose fixa entre 80 e 120 mg/dia (n=169) e em uso de placebo (n=170) (17). Para garantir que o efeito antidepressivo da lurasidona foi responsável pelo alívio dos sintomas depressivos (e não suas ações antipsicóticas), os participantes com sintomas psicóticos foram excluídos do estudo. Após duas semanas de tratamento, verificou-se alívio de sintomatologia depressiva nos grupos tratados com lurasidona ($P < 0,0001$). Ademais, as taxas de resposta foram significativamente diferentes nos três grupos de tratamento: 53% ($P < 0,001$, NNT=5) para o grupo em uso de lurasidona entre 20 e 60 mg/dia e 51% ($P < 0,001$, NNT=5) para o grupo utilizando lurasidona entre 80 e 120 mg/dia em comparação com 30% para o grupo em uso de placebo. Depois de seis meses de tratamento contínuo com lurasidona, avaliado por estudo aberto de seguimento, a maioria dos participantes continuou a responder ao tratamento (60,7%; 85/140) (15).

Com relação à toxicidade, quando comparado à placebo, os eventos adversos mais frequentes foram náuseas (13,9% versus 9,4%; número necessário para causar danos ou NNH=23), sonolência (11,0% versus 5,6%; NNH=19), acatisia (10,1% versus 4,0%; NNH=15), parkinsonismo (9,7% versus 6,2%; NNH=29) e diarreia (5,1% versus 4,8%; NNH>100) (16). Durante o tratamento de longo prazo, os eventos adversos mais comuns foram parkinsonismo (10,7%), acatisia (8,1%), sonolência (8,0%), dor de cabeça (7,7%), náusea (7,6%), insônia (6,4%) e ansiedade (5,8%). Dentre os eventos adversos graves, destacaram-se acatisia (1,4%), depressão (1,1%) e insônia (0,5%). Dessa forma, ao longo de 6 meses, 6,9% dos pacientes que receberam monoterapia descontinuaram o tratamento devido a um evento adverso.

Tendo em vista a existência de inúmeras alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS, não basta comprovação de superioridade ao placebo - ou seja, a lurasidona deve-se provar superior às opções custo-efetivas disponíveis ou pelo menos com mesma eficácia e com melhor perfil de efeitos colaterais, na hipótese da ocorrência de efeitos adversos indesejáveis. Nessa linha, metanálise em rede incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, totalizando 6.221 pacientes, que avaliaram o uso de lurasidona, quetiapina, aripiprazol, olanzapina e ziprasidona no tratamento de depressão bipolar (21). Encontrou-se eficácia similar entre lurasidona,

quetiapina e olanzapina. A lurasidona foi associada a menor ganho de peso do que a olanzapina e quetiapina, bem como a menores taxas de sonolência do que a quetiapina. Não houve diferenças significativas em descontinuação do tratamento.

Metanálise de 97 estudos, com um total de 36326 participantes, que avaliou o ganho de peso induzido por antipsicóticos evidenciou que a lurasidona está entre os antipsicóticos que produzem menos ganho de peso, quando comparada a outros antipsicóticos. Em comparação ao placebo, ao longo do tratamento por 6 semanas, produziu mínimo ganho de peso (< 1kg), mesmo em doses acima de 150mg/dia (22).

Com base em consulta à tabela CMED, atualizada em 2 de junho de 2022, e nos dados informados pelo prescritor, foi elaborada a tabela acima.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade no contexto do SUS. Estudo de custo-efetividade, realizado nos Estados Unidos, mostrou que há possibilidade de lurasidona vir a ser custo-efetiva em comparação com quetiapina no tratamento de depressão bipolar (23). Nessa linha, em relatório divulgado em fevereiro de 2020, a Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) indicou a necessidade de estudos de custo-efetividade que explorem essa possibilidade (24). A CADTH recomenda reembolso apenas para casos em que se comprove refratariedade, ou toxicidade inaceitável, a medicamentos antipsicóticos mais baratos (25).

6.4 Conclusão técnica: desfavorável.

6.5 Justificativa:

Para o caso em tela considera-se a lurasidona como alternativa razoável, diante da refratariedade dos sintomas depressivos às alternativas disponíveis pelo SUS (lítio, quetiapina e lamotrigina). Conforme consta em diretrizes nacionais e internacionais, a eficácia do fármaco pleiteado Lurasidona equipara-se àquela das alternativas para o tratamento de depressão bipolar disponíveis pelo SUS, com evidências de menor risco de ganho de peso, bem como magnitude menor de tal efeito adverso. A ausência de outras alternativas disponíveis no SUS, bem como a eficácia comprovada e possível custo-efetividade em limiar aceitável, justificaria parecer favorável. No entanto, a refratariedade não está adequadamente descrita nos atestados médicos disponíveis para análise: não consta a dose mínima utilizada dos fármacos descritos, nem o tempo de tratamento em dose otimizada e tampouco os eventos adversos ocorridos especificamente com cada fármaco - há apenas descrição de ganho de peso, mas sem citar especificamente em uso de qual(is) fármaco(s) teria ocorrido. Resta, portanto, dúvida acerca da refratariedade da doença, o que justifica, no presente momento, parecer desfavorável.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia superior ao placebo, mas não às alternativas disponíveis no SUS, quanto ao alívio de sintomas de humor. Menor associação a ganho de peso do que as alternativas de antipsicóticos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE LURASIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Para o caso em tela considera-se a lurasidona como alternativa razoável, diante da refratariedade dos sintomas depressivos às alternativas disponíveis pelo SUS (lítio, quetiapina e lamotrigina). Conforme consta em diretrizes nacionais e internacionais, a eficácia do fármaco pleiteado Lurasidona equipara-se àquela das alternativas para o tratamento de depressão bipolar disponíveis pelo SUS, com evidências de menor risco de ganho de peso, bem como magnitude menor de tal efeito adverso. A ausência de outras alternativas disponíveis no SUS, bem como a eficácia comprovada e possível custo-efetividade em limiar aceitável, justificaria parecer favorável. No entanto, a refratariedade não está adequadamente descrita nos atestados médicos disponíveis para análise: não consta a dose mínima utilizada dos fármacos descritos, nem o tempo de tratamento em dose otimizada e tampouco os eventos adversos ocorridos especificamente com cada fármaco - há apenas descrição de ganho de peso, mas sem citar especificamente em uso de qual(is) fármaco(s) teria ocorrido. Resta, portanto, dúvida acerca da refratariedade da doença, o que justifica, no presente momento, parecer desfavorável.

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. Waltham, MA: UpToDate. 2022](#)

[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. 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.](#)

[7. 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.](#)

[8. 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>](#)

[9. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. Waltham, MA: UpToDate. 2022](#)

[10. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of second-generation antipsychotics. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2022](#)

[11. Richard C Shelton, William V Bobo. Bipolar major depression in adults: Efficacy and adverse effects of antidepressants. Waltham, MA: UpToDate. 2022](#)

[12. 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
13. Azhar Y, Shaban K. Lurasidone. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
14. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):171–81.
15. Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiaro J, Ketter TA. Recovery in bipolar depression: post-hoc analysis of a placebo-controlled lurasidone trial followed by a long-term continuation study. *J Affect Disord*. 2015;186:376–82.
16. Loebel A, Xu J, Hsu J, Cucchiaro J, Pikalov A. The development of lurasidone for bipolar depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1358(1):95–104.
17. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):160–8.
18. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):169–77.
19. Suppes T, Calabrese JR, Silva R, Kroger H, Cucchiaro J, Pikalov A, et al. Lurasidone adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PREVAIL 3). In NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND; 2013. p. S533–4.
20. Wang H, Xiao L, Wang H-L, Wang G-H. Efficacy and safety of lurasidone versus placebo as adjunctive to mood stabilizers in bipolar I depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;264:227–33.
21. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(8):586–601.
22. Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, Leucht S. Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2022 May 7;48(3):643-654. doi: 10.1093/schbul/sbac001. PMID: 35137229; PMCID: PMC9077426.
23. Rajagopalan K, Meyer K, O'Day K, Denno M, Loebel A. Cost-effectiveness of lurasidone vs quetiapine extended-release (XR) in patients with bipolar depression. *J Med Econ*. 2015;18(10):821–7.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lurasidone Hydrochloride for Bipolar Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1244%20Lurasidone%20for%20BD%20Final.pdf>
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lurasidone for Schizophrenia. [Internet]. 2013. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0331_complete_Latuda_Dec-24-13.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Em atestados médicos apensos aos autos, o médico prescritor cita que o autor tem diagnóstico de Transtorno Bipolar do tipo I, bem como há descrição em um documento de diagnósticos adicionais de Episódio Depressivo grave com sintomas psicóticos e de Esquizofrenia Paranóide, já tendo feito uso de diversas opções terapêuticas - quetiapina, lamotrigina, topiramato, carbonato de lítio, risperidona, carbamazepina e haloperidol, com relato de que não houve sucesso terapêutico. Ainda, descreve que o autor apresentou efeitos colaterais e cita especificamente aumento de peso, com registro de peso 176 kg. Não há descrição específica acerca de qual(is) dos fármacos citados teria(m) ocasionado ganho de peso. Foi realizado contato telefônico com o médico prescritor, para esclarecimento acerca do diagnóstico, em virtude da descrição de diagnósticos comórbidos que são por definição mutuamente excludentes. O médico assistente informou que o diagnóstico do autor é Transtorno Bipolar tipo I e ratificou um atestado emitido em 10/12/2020, que enviou para complementação das informações clínicas.

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) 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 normas sociais. Há aumento de energia com impulsividade e envolvimento em atividades de risco, trazendo importante prejuízo ao paciente. Em contrapartida, os episódios de depressão são qualificados por tristeza e anedonia. 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, em que se encontra o caso em tela, há depressão associada a delírios e, por vezes, alucinações.

Globalmente, o TAB possui prevalência estimada de até 2,4% ao longo da vida (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 busca tratamento, inicialmente, durante um episódio depressivo (5). Mesmo quando assintomáticos, há redução na qualidade de vida quando comparados à população geral (6). O Estudo Global de Carga de Doenças (Global Burden of Disease) 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 (7). Estimou-se que, globalmente, o custo anual por pessoa com diagnóstico de TAB varia de US \$ 1.904 a US \$ 33.090.

Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para tratamento de TAB em episódio depressivo recomenda-se, como primeira linha de tratamento, carbonato de lítio em monoterapia (8). 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, 9–11).