



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

1

NOTA TÉCNICA*

Evidências clínicas para processos judiciais

*O texto é para uso integral pelos membros de NAT-JUS em suas Notas Técnicas, sem necessidade de citação da autoria deste texto.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ARIPIRAZOL COMPARADO AOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA TRATAMENTO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha¹
BARBOSA, Aurelio de Melo²

1. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br
2. Fisioterapeuta, Mestre, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador na Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago” da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

CANMAT: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments.*

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

DALYs: *Disability Adjusted Life Years* ou anos de vida ajustados por incapacidade.

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition.*

EUA: Estados Unidos da América

MD: *Mean difference* ou diferença média.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence.*

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

SUS: Sistema Único de Saúde

TAB: transtorno afetivo bipolar.

WMD: *Weighted mean difference* ou diferença média ponderada



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

2

TRANSTORNO DE SAÚDE

CID:

F31- Transtorno afetivo bipolar (TAB).

Diagnóstico:

Transtorno afetivo bipolar

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

O diagnóstico do TAB é clínico e baseado nos critérios diagnósticos do DSM-5 (1).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Válido

Nome comercial:

Aristab (aripirazol) (2).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

3

Princípio Ativo:

Aripiprazol.

Via de administração:

Via oral (VO).

Posologia:

A dose alvo recomendada é de 10 ou 15 mg/dia uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia adjuntiva com lítio ou valproato. A dose pode ser elevada para 30 mg/dia com base na resposta clínica. Observação: a segurança das doses superiores a 30 mg/dia não foi avaliada em estudos clínicos.

Uso contínuo?

Sim.

Duração do tratamento:

Indeterminado.

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está inserido no SUS?



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

4

Não

Oncológico?

Não.

OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS

Tecnologia:

Aripiprazol.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:

O SUS padronizou os medicamentos carbonato de lítio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, clozapina, fluoxetina, risperidona, olanzapina, haloperidol e quetiapina para o tratamento do TAB (3). Todos esses medicamentos estão disponíveis na RENAME (4) e podem ser utilizados no tratamento do TAB. Aripiprazol é um medicamento antipsicótico (2). Também clozapina, risperidona, olanzapina, haloperidol e quetiapina são antipsicóticos, com efeitos terapêuticos similares ao aripiprazol (3).

Existe Genérico?

Sim.

Existe Similar?

Sim (Aipri, Aristab, Abilify).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

5

CUSTO DA TECNOLOGIA

Tecnologia:

Aripiprazol (não disponível no SUS) e quetiapina (disponível no SUS).

Laboratório:

Aristab/Aripiprazol — Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A (2). Quetiapina (disponível no SUS) — Medley e outros.

Marca comercial:

Aripiprazol (genérico) (5).

Apresentação:

Aripiprazol — várias formas de apresentação com doses de 10 a 30 mg em blisters de 10 a 500 comprimidos. Foi escolhida a forma cuja dose diária tivesse o menor valor (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — várias formas de apresentação com doses de 25 a 300 mg em blisters de 10 a 500 comprimidos. Foi escolhida a forma cuja dose diária tivesse o menor valor (5).

Preço de Fábrica:

Aripiprazol — genérico da Novartis Biociências S.A. com valor de R\$ 105,16 (blister com 30 comprimidos de 10 mg), e preço de R\$ 3,51 por comprimido (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — Quespia LP, da Eurofarma Laboratórios, tem valor de R\$ 109,31 (blister com 10 comprimidos de 300 mg) ou R\$ 327,94 (blister com 30 comprimidos de 300 mg), preço de R\$ 10,94 por comprimido (5).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

6

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Aripiprazol — genérico da Novartis Biociências S.A. com valor de R\$ 82,52 (blister com 30 comprimidos de 10 mg) e preço de R\$ 2,75 por comprimido (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — Quepsia LP, da Eurofarma Laboratórios, tem valor de R\$ 85,78 (blister com 10 comprimidos de 300 mg) ou R\$ 257,33 (blister com 30 comprimidos de 300 mg), preço de R\$ 8,58 por comprimido (5).

Preço Máximo ao Consumidor:

Aripiprazol — genérico da Novartis Biociências S.A. com valor R\$ 145,38 (blister com 30 comprimidos de 10 mg) e preço de R\$ 4,85 por comprimido (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — Quepsia LP, da Eurofarma Laboratórios, tem valor de R\$ 145,70 (blister com 10 comprimidos de 300 mg) ou R\$ 437,12 (blister com 30 comprimidos de 300 mg), preço de R\$ 14,57 por comprimido (5).

CUSTO DA TECNOLOGIA - TRATAMENTO MENSAL

Tecnologia:

Aripiprazol (não disponível no SUS) e quetiapina (disponível no SUS).

Dose Diária Recomendada:

Aripiprazol — a dose máxima diária é de 30 miligramas (3 comprimidos de 10 mg) para tratamentos de adultos (6). A dose diária recomendada varia de caso a caso, conforme avaliação clínica do médico assistente. A seguir, foi precificado o custo mensal com a dose diária de 30 mg.

Quetiapina — a dose diária é de 300 a 600 miligramas para a fase de depressão. Para a fase de



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

7

mania, é de 600 a 800 mg. tratamentos de adultos (3). A dose diária recomendada varia de caso a caso, conforme avaliação clínica do médico assistente. A seguir, foi precificado o custo mensal com a dose diária de 600 mg.

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Aripiprazol — dose diária ao custo de R\$ 8,26. Custo de R\$ 256,80 por mês (30 dias de tratamento) (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — dose diária ao custo de R\$ 17,16. Custo mensal de R\$ 514,80 (30 dias de tratamento) (5).

Preço Máximo ao Consumidor:

Aripiprazol — dose diária ao custo de R\$ 14,54. custo de R\$ 436,20 por mês (30 dias de tratamento) (5).

Quetiapina (disponível no SUS) — dose diária ao custo de R\$ 29,14. Custo de R\$ 874,20 por mês (30 dias de tratamento) (5).

Fonte do custo da tecnologia:

Lista de preços de medicamentos da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) (5).

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS ESPERADOS

Tecnologia:

Aripiprazol (Não disponível no SUS).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

8

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma alteração crônica do estado de humor e desajustes do pensamento (6,7). Conforme *World Mental Health Survey*, a prevalência do TAB agregada (TAB-I, TAB-II e os subtipos de TAB sub-limiar) ao longo da vida e para 12 meses é estimada em 2,4% e 1,5%, respectivamente (7). Sendo que a prevalência dos subtipos sub-limiar TAB foi o mais comum em 1,4% (0,8%) (7,8). Com base na prevalência de BDI de 1%, uma pesquisa realizada nos EUA, apontou gastos com cuidados em 36%, custos diretos de saúde 21% e desemprego 20% (9). No Brasil um estudo realizado em 2005 no estado de São Paulo mostrou uma prevalência de TAB ao longo da vida de 0,9%. Entretanto, os sintomas clínicos foram semelhantes internacionalmente em várias regiões (8). O TAB é responsável por 7% pela perda dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), sendo a quarta maior causa de desemprego entre os portadores de transtornos mentais (3,7). Além disso, o TAB apresenta características de cronicidade e episódios recorrentes, que confere um prognóstico de difícil controle.

As principais características do TAB são episódios de mania (elevação do humor ou irritabilidade alta) e episódios de humor deprimido (7,10). A Associação Psiquiátrica Americana (1) classifica o TB em quatro subtipos principais: transtorno Bipolar I (TAB-I), transtorno Bipolar II (TAB-II), ciclotimia e TAB sub-limiar. Sendo subliminares os tipos que não atendem aos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV. Tipicamente TAB-I é a forma mais grave. Comumente, esta condição apresenta associada a outros transtornos como: transtornos de ansiedade, de personalidade e transtorno de atenção e hiperatividade ou doença física) (8,10). Evidências afirmam possibilidade de uma progressiva deterioração funcional e cognitiva associada ao TAB (3), que induz a prejuízos intelectuais importantes. A média de idade do surgimento dos primeiros sintomas é na adolescência até os 25 anos (7,10), e afeta homens e mulheres igualmente (6,11). A etiopatogenia exata da TAB não é totalmente esclarecida na literatura (11). Embora, estudos recentes apontam a transmissão hereditária como a principal via de desenvolvimento do TAB,



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

9

associado a estressores ambientais (12). Estimativas apontam risco de 5–10% para parentesco de primeiro grau desenvolverem a doença (13). Conforme dados da literatura 80% dos casos diagnosticados tem mais casos entre familiares (11). Os sintomas e o comprometimento do TAB frequentemente são graves, incluindo mortalidade por suicídio, além de prejuízos ocupacionais importantes. O diagnóstico do TAB é baseado nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM-5) (1,6). O diagnóstico de episódio maníaco é confirmado pela presença dos critérios de A a D do DSM-5. Para o diagnóstico de depressão maior é necessário a presença todos os critérios de A a C (DSM-5). A história clínica associada a instrumentos de autorrelato validados, como o *Mood Disorders Questionnaire* (MDQ), constitui uma opção complementar para triagem (7,14). Porém, inicialmente é recomendado diferenciar o TAB de outros diagnósticos psiquiátricos (7).

Adicionalmente, o diagnóstico envolve as características clínicas de euforia sub-limiar, episódios depressivos e história familiar de TAB são dados sugestivos para triagem (12). Contudo, a presença de um episódio maníaco ou hipomaníaco ao longo da vida define o quadro depressivo como depressão bipolar (10). Conforme diretrizes terapêuticas (3,14) a presença de sintomas da síndrome maníaca/hipomania são elementares para o diagnóstico tais como: exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora, insônia, logorreia, aumento de energia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A depressão é caracterizada por um mínimo de 2 semanas de humor deprimido e/ou anedonia associado lentificação quase todos os aspectos de emoção e comportamentos como: lentificação do funcionamento mental (pensamento, memória atenção e concentração, iniciativa), baixa energia corporal, capacidade de sentir prazer e isolamento (7). Os quadros graves podem apresentar sintomas como delírios, alucinações e pensamento de morte. Os sintomas de euforia normalmente são precedidos por períodos de remissão dos sintomas para eutímia ou humor deprimido, podendo apresentar diferenças entre os portadores (12).

Diferenças também são observadas na intensidade do quadro que pode ser leve, moderado ou grave (3,14). Hipoteticamente, os quadros leves tendem a dificultar o diagnóstico e o início do



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

10

tratamento. O subtipo TAB-I é o episódio maníaco, podendo ou não haver episódios depressivos. O TAB do tipo II é caracterizado por pelo menos um episódio depressivo associado a um episódio de hipomania (7). Essas características são aspectos que devem ser levando em conta para o tratamento. Por se tratar de uma doença crônica com alternância de episódios de crises e de remissão, o tratamento normalmente é contínuo (6). Sendo que a opção farmacológica constitui a primeira orientação para controle dos sintomas e manutenção do tratamento (15).

Comumente, as diretrizes orientam que o tratamento seja multimodal (com medicamentos e não medicamentoso). O tratamento multimodal incluir combinações de terapias, tais como: a psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental (TCC), terapia focada na família (FFT), terapia interpessoal e de ritmo social (IPSRT) e *Mindfulness*. Sendo importante a psico-educação e orientação para o portador e sua família, como estratégia de melhor adesão ao tratamento (3,6). No entanto, a farmacoterapia constitui a escolha primária para a manutenção do transtorno bipolar (3,6).

A Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) (7), classifica o tratamento medicamentos em três linhas: a primeira linha constitui medicamentos usados na maioria dos casos com eficácia, e com graus aceitáveis de toxicidade; tratamento de segunda linha são prescrições usadas quando não há resposta do tratamento inicial (tratamento de primeira linha) ou por efeitos adversos não tolerados; Terceira linha são medicamentos usados quando os tratamentos de primeira e segunda linha não funcionam ou param de funcionar (6). No entanto, as “linhas de tratamento” são diferentes entre si, porém, todas as linhas incluem tratamentos de manutenção. Recomenda-se que, para todos os pacientes a terapia seja iniciada com uma das monoterapias de primeira linha ou tratamentos combinados disponíveis. O tratamento de primeira linha dos episódios agudos de mania é o carbonato de lítio. o carbonato de lítio e o valproato de sódio estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponibilizado pelo SUS. Sendo o valproato de sódio uma segunda opção no tratamento da mania aguda, considerando o início de sua ação mais rápida.

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Conforme um estudo em 2008, cerca de 50% dos pacientes respondem positivamente com monoterapia (16). As diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria (1), recomenda que a terapia medicamentosa mais preconizada para a mania envolve a associação de um estabilizador de humor. Os medicamentos de primeira escolha são: carbonato de lítio, ácido valproico ou carbamazepina, se necessário combinado com um antipsicótico. Para os casos não respondedores /ou refratários, a combinação do uso de antipsicóticos típicos ou atípicos é orientada (3,6,7).

Os medicamentos antipsicóticos agem modificando as atividades neuronais, incluindo a forma de transmissão das informações. Teoricamente, melhoram todos os sinais e sintomas associados as alterações de humor, além disso, previne novos episódios de mania e depressão(17). Igualmente, as terapias combinadas aprovadas pela FDA – *Food and Drug Administration* dos EUA para o tratamento de estados maníacos agudos incluem o uso de antipsicóticos de segunda geração, como olanzapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol em combinação com lítio ou divalproato (16).

Conforme orientações da CONITEC (11,18) no PCDT de TAB, os níveis de recomendação para monoterapia ou terapia combinada deve se considerar as características clínicas individuais. Logo, deve ser iniciado o tratamento com uma das opções de primeira linha disponíveis, como indica a classificação do Quadro 1. A avaliação da resposta clínica deve ser em até 6 semanas antes de optar por uma nova intervenção.

Quadro 1. Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco (3,7).

	Estabilizador	Antipsicótico
Nível 1	Carbonato de lítio	Risperidona
Nível 2	Ácido valproico	Olanzapina
Nível 3	Carbamazepina	Haloperidol ou quetiapina
Nível 4		Clozapina

Os medicamentos de primeira e segunda linha devem ser escolhidos. A escolha deve considerar não apenas sua eficácia para mania aguda, mas também sua eficácia na prevenção da mania ou

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

depressão. Para o tratamento dos episódios agudos de depressão deve incluir o uso de antidepressivos. Os antidepressivos de primeira linha são usualmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina (IRSN), ou os inibidores das monoaminoxidases (IMAOs). Entre as opções de ISRS incluído na RENAME e disponibilizado pelo SUS, existe a fluoxetina (18).

Os casos de resistência com um ISRS (uso em doses máximas por mais de 6 semanas) a substituição deve ser indicada por um antidepressivo do mesmo grupo, ou por antidepressivos tricíclicos (ADT). Além da fluoxetina, o SUS disponibiliza três antidepressivos do grupo dos ADT: Amitriptilina, clomipramina e a nortriptilina. Usualmente, para o tratamento da depressão bipolar aguda, a combinação de um antipsicótico com um antidepressivo é orientado, e para tratamento de manutenção, antipsicótico combinado com estabilizador de humor, conforme o Quadro 2 (3,16).

No Brasil desde 2015 foram incorporados cinco medicamentos antipsicótico como alternativa de tratamento coadjuvante sendo eles: clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (18). Porém, outros medicamentos como aripiprazol também constitui opção de alternativa para pacientes não respondedores.

Quadro 2. Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo (3,7).

Nível 1	Carbonato de lítio
Nível 2	Quetiapina
Nível 3	Lamotrigina
Nível 4	Olanzapina associada a fluoxetina, carbonato de lítio Associado a fluoxetina ou ácido valproico associado a Fluoxetina

O aripiprazol pode ser indicado como tratamento coadjuvante, ou mesmo monoterapia. No entanto, este medicamento não é catalogado para tratamento de transtorno bipolar no SUS. O aripiprazol (abilify®/aripiprazol/aristab) é um antipsicótico atípico indicado para o tratamento da mania associada ao transtorno bipolar tipo I (7,19). O aripiprazol é considerado um

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

medicamento excepcional entre os agonistas parciais dos receptores D2 e D3 de dopamina e receptor 5-HT1A de serotonina. Ademais, constitui um potente antagonista do receptor 5-HT2A de serotonina (2).

Aripiprazol é recomendado como monoterapia ou terapia combinada pelas diretrizes do NICE (10) e CANMAT (7) para tratamento da mania no TAB.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Uma revisão sistemática com meta-análise de rede (15) de ensaios clínicos mostra desfechos primários nas mudanças médias nos escores de mania, com resultados de várias escalas de mania (*Young Mania Rating Scale – YMrs*, *Mania Rating Scale – MRS*, *Mania Scale – MAS*, e *Manic State Rating Scale – MSRS*). A amostra incluiu 18.724 participantes maníacos (idade média = 34,6 anos, sendo 50,36% dos participantes do sexo masculino). Um total de 24 drogas antipsicóticas e não psicóticas foram incluídas na análise (15).

Os resultados para eficácia do aripiprazol no tratamento da mania comparados com placebo resultou em uma diferença média (MD) = -4,3 ([-5,6; -3,0] IC95%, 11 estudos). Na classificação de eficácia as comparações dos medicamentos disponíveis no SUS usados no tratamento de transtorno bipolar comparado com placebo o resultado foi de: risperidona (MD = -6,6 [-8,4; -4,9] IC95%, 5 estudos); carbamazepina (MD = -6,1 [-8,40; -3,7] IC95%, 4 estudos); haloperidol (MD = -5,3 [-6,9; -3,8] IC95%, 10 estudos); olanzapina (MD = -5,0 [-6,3; -3,6] IC95%, 13 estudos); quetiapina (MD = -4,3 [-5,8; -2,8] IC95%, 9 estudos); lítio (MD = -4,1 [-5,3; -2,8] IC95%, 21 estudos). Todos os achados de comparação versus placebo mostraram que todos os medicamentos eram mais eficazes que o placebo, entretanto não diferem estatisticamente entre si, pois os intervalos de confiança se sobrepõem. Ou seja, aripiprazol apresenta a mesma eficácia que os outros medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da mania em TAB (15). Outra revisão sistemática com meta-análise de rede (19) comparou a eficácia e a tolerabilidade de vinte e sete agentes psicotrópicos, envolvendo cinquenta ensaios clínicos com um total de 11.448 participantes.

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

14

Na comparação direta do aripiprazol com placebo, não foi considerado eficaz para tratar a depressão, pois não promovia resposta terapêutica sintomática (OR= 1,11 [0,83; 1,48] IC95%) ou remissão sintomática (OR= 0,83 [0,49; 1,41] IC95%) (19).

Alguns agentes disponíveis no SUS foram eficazes para a depressão, mas outros não: fluoxetina foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 3,76 [1,59; 8,92] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 5,32 [1,87; 15,2] IC95%); olanzapina associada a fluoxetina foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 2,57 [1,93; 3,41] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 2,30 [1,48; 3,57] IC95%); quetiapina foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR=1,87 [1,62; 2,17] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 1,93 [1,50; 2,49] IC95%); lamotrigina foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR=1,53 [1,23; 1,90] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 1,54 [1,07; 2,21] IC95%); olanzapina foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 1,49 [1,19; 1,86] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 1,66 [1,07; 2,58] IC95%); ziprasidona não foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 0,67 [0,41; 1,09] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 0,75 [0,37; 1,52] IC95%); carbamazepina não foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 2,01 [0,76; 5,34] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 0,90 [0,23; 3,49] CI 95%); carbonato de lítio não foi eficaz para resposta terapêutica sintomática (OR= 1,28 [0,86; 1,92] CI 95%) e remissão sintomática (OR= 1,27 [0,65; 2,47] IC95%) (19).

Desse modo, o aripiprazol não demonstrou ser a melhor opção terapêutica para tratamento da mania no TAB, quando comparado às outras opções farmacológicas disponíveis no SUS, e de modo algum deve ser usado no tratamento de depressão do TAB, visto sua ineficácia para obter alívio sintomático ou remissão do quadro depressivo. Há opções eficazes no SUS para tratamento da depressão no TAB.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

A CONITEC, através do PCDT de TAB, recomenda apenas os seguintes medicamentos para tratamento do TAB, que estão disponíveis na RENAME: carbonato de lítio, ácido valproico,



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

15

carbamazepina, lamotrigina, risperidona, olanzapina, haloperidol, quetiapina, clozapina e fluoxetina. Explicações sobre as recomendações já foram dadas anteriormente.

CONCLUSÃO

Tecnologia:

Aripiprazol

Conclusão Justificada:

Não favorável.

Conclusão:

Considerando que o SUS disponibiliza medicamentos para tratamento do paciente em acompanhamento regular, como carbonato de lítio, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, clozapina, fluoxetina, risperidona, olanzapina, haloperidol e quetiapina.

Considerando que, em síntese, os dados das evidências científicas disponíveis na literatura científica mostram que os efeitos terapêuticos do aripiprazol foi geralmente superior ao placebo no tratamento da mania, mas não no tratamento de depressão, ou seja, aripiprazol é eficaz para tratar a mania, mas não é eficaz para tratar a depressão no TAB.

Considerando que as evidências mostraram que aripiprazol não apresentou diferenças estatísticas significativas, quando comparado aos antipsicóticos disponíveis no SUS, no tratamento da mania, portanto aripiprazol não é superior às opções disponíveis no SUS para tratamento da mania no TAB.

Considerando que as evidências demonstraram que os antipsicóticos disponíveis no SUS são



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

16

mais eficazes que o placebo, tanto no tratamento da mania, quanto da depressão do TAB (exceto ziprasidona, que não é eficaz para tratar a depressão no TAB).

Considerando que o aripiprazol não foi padronizado no PCDT de TAB do SUS, a nível federal, inclusive porque as evidências não justificavam tal padronização terapêutica.

Este Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde não é favorável à disponibilização de aripiprazol para tratamento de pacientes com TAB em fase de mania, visto que há outras opções de medicamentos antipsicóticos de igual eficácia no SUS.

Igualmente, este Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde não é favorável à disponibilização de aripiprazol para tratamento de pacientes com TAB em fase de depressão, pois aripiprazol não é mais eficaz que placebo e o SUS disponibiliza medicamentos antipsicóticos ou antidepressivos que, em monoterapia, são eficazes para tratar o quadro depressivo no TAB.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não.

Justificativa:

Não há risco potencial para a vida.

REFERÊNCIAS

1. Blackman JS. DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition [Internet]. American Psychiatric Association, editor. . Washington DC: American Psychiatric Association; 2016. Available from:

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

17

- https://books.google.com/books/about/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Men.html?id=-JivBAAAQBAJ
2. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Aristab (aripirazol) bula profissional [Internet]. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S . A; 2020. p. 20. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxMjk5OTkwMyIsIm5iZiI6MTYyMzk0MzY5MiwiZXhwIjoxNjZOTkYyQzQ4fQ7TyjuaELhODQp-wmQt8sgeHs9u7f4jHer8XNkEWrQkiEggKvCdsSywuXTH6ZnkNuZ0PHb0YBLdoPAZ>
 3. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. [Internet]. 2016. p. 1–36. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_transtornoafetivobipolar_tipoi.pdf
 4. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>
 5. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 9]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>
 6. UpToDate. Bipolar disorder in adults: Epidemiology and pathogenesis [Internet]. 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-choosing-maintenance-treatment?search="Bipolar Disorder" AND "aripirazole"&topicRef=16446&source=see_link#H9625303](https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-choosing-maintenance-treatment?search=)
 7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, 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 [Internet]. 2018 Mar;20(2):97–170. Available from: <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
 8. 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 [Internet]. 2011 Mar;68(3):241. Available from: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
 9. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. J Affect Disord. 2018 Jan 15;226:45–51.
 10. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Common mental health problems: identification and pathways to care [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG123/chapter/Recommendations#improving-access-to>

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

18

services-2

11. Ministério da Saúde (BR). Transtorno bipolar afeta cerca de 140 milhões de pessoas no mundo [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/transtorno-bipolar-afeta-cerca-de-140-milhoes-de-pessoas-no-mundo>
12. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Sep;8(9):251–69. Available from: <https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
13. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* [Internet]. 1999 Aug;36(8):585–94. Available from: <https://doi.org/10.1136/jmg.36.8.585>
14. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec;49(12):1087–206. Available from: <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>
15. Hong Y, Huang W, Cao D, Xu J, Wei H, Zhang J, et al. A cumulative Bayesian network meta-analysis on the comparative efficacy of pharmacotherapies for mania over the last 40 years. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2022 Oct;239(10):3367–75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06230-5>
16. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008;2008;69 Su(5):9–15. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/monotherapy-versus-combined-treatment-second-generation/>
17. Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2005;32:39–48. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000700007>
18. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para o tratamento do transtorno afetivo bipolar [Internet]. 2015. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-875052>
19. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 May;269:154–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.030>