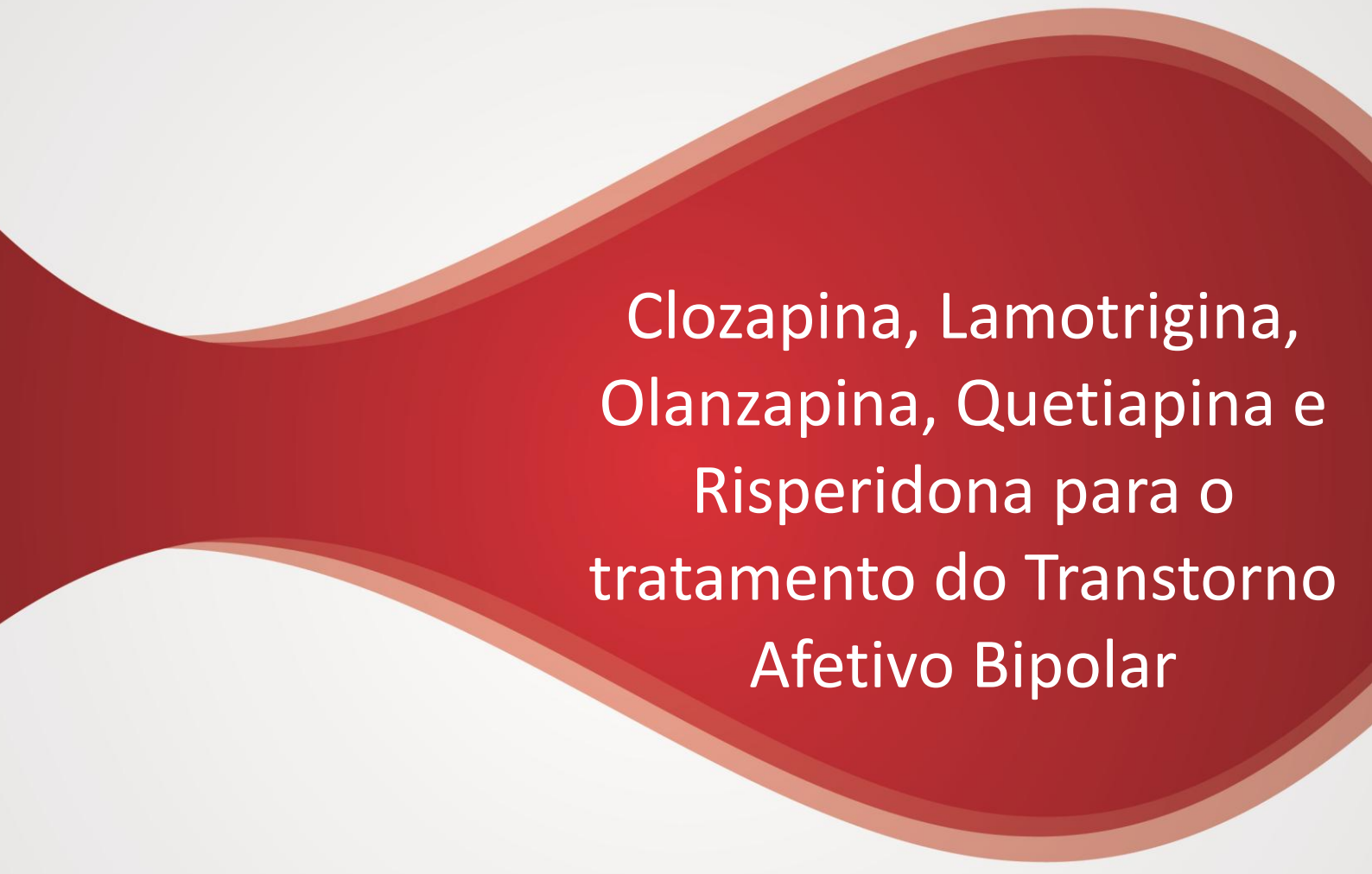


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Clozapina, Lamotrigina,
Olanzapina, Quetiapina e
Risperidona para o
tratamento do Transtorno
Afetivo Bipolar

Outubro de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 140

2014 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

Sumário

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A DOENÇA	6
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	6
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3.	A TECNOLOGIA	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	9
4.1.	RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES INTERNACIONAIS.....	13
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	27
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	34
8.	REFERÊNCIAS.....	35

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona

Indicação: Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)

Contexto: Com vistas a elaborar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do TAB, a SAS solicitou a incorporação, para tratamento do TAB, dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona. Esses medicamentos já se encontram no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo indicados para uso na esquizofrenia, exceto a lamotrigina que é indicada para epilepsia.

Recomendações de diretrizes internacionais: Foram avaliadas as recomendações de cinco diretrizes internacionais para tratamento do TAB: diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, da *British Association for Psychopharmacology*, do grupo *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)* e da *American Psychiatric Association*. Os medicamentos solicitados pelo demandante são recomendados por essas diretrizes.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para tratamento do TAB no SUS resultará em impacto orçamentário anual para os próximos 5 anos (2015 a 2019) entre R\$ 89.219.798,27 a R\$ 214.500.547,67.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é caracterizado por alterações no humor que se manifestam como episódios de mania, hipomania e depressão. A doença se divide em tipos I e II. Pacientes com transtorno bipolar tipo I apresentam episódios de mania e episódios mistos de mania e depressão. O transtorno bipolar tipo II caracteriza-se por pelo menos um episódio de hipomania, pelo menos um episódio de depressão e ausência de episódios de mania e mistos¹. A principal complicação do TAB é o suicídio².

As estimativas de prevalência de TAB ao longo da vida, baseadas em estudos populacionais, são de aproximadamente 1%, para os tipos I e II^{3,4}. Considerando o conceito de espectro bipolar, com ampliação do limiar para TAB, as estimativas são mais altas, ao redor de 4 a 6%^{4,5}. De acordo com o estudo internacional de base populacional realizado por Merikangas et al. (2011), as estimativas agregadas de prevalências ao longo da vida em adultos de 11 países das Américas, Europa e Ásia foram de 0,6% para TAB tipo I, 0,4% para TAB II, 1,4% para TAB abaixo do limiar e de 2,4% para espectro bipolar (TAB I, TAB II e TAB abaixo do limiar)⁴. Dell'Aglio Jr. et al. (2013) realizaram uma revisão sistemática de estudos populacionais sobre a prevalência de TAB e de transtornos do espectro bipolar e encontraram dados bastante heterogêneos: a taxa de prevalência do transtorno bipolar ao longo da vida variou entre 0,1 e 7,5%, enquanto a taxa dos transtornos do espectro bipolar variou entre 2,4 e 15,1%⁶.

Se não tratados, os pacientes com TAB podem ter mais de 10 episódios de mania e de depressão durante toda a vida, com a duração dos episódios e dos períodos de intervalo entre os episódios se estabilizando após a quarta ou quinta crises. Frequentemente, o intervalo entre os primeiro e segundo episódios podem durar 5 anos ou mais, embora 50% dos pacientes possam apresentar outra crise maníaca 2 anos após sua crise inicial. Os intervalos entre as crises subsequentes geralmente são menores⁷.

O tratamento farmacológico depende da apresentação da doença (ex.: mania aguda, depressão, manutenção, ciclagem rápida) e consiste em monoterapia ou terapia combinada com lítio, anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato), antipsicóticos ou antidepressivos⁸.

Antipsicóticos atípicos incluem olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona e aripiprazol.

2.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde ainda não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Com vistas a elaborar esse PCDT, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde solicitou a incorporação, para tratamento do TAB, dos medicamentos em análise neste relatório.

As recomendações de algumas diretrizes internacionais serão apresentadas no item “4.1. Recomendações de diretrizes internacionais” deste relatório.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamentos

Princípios Ativos: Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona

Indicações aprovadas na Anvisa: as indicações dos medicamentos com solicitação de ampliação de CID foram retiradas das bulas dos medicamentos de referência, de acordo com a Lista de Medicamentos de Referência disponível no sítio da Anvisa⁹.

CLOZAPINA: De acordo com a bula de Leponex® (clozapina) da Novartis, o medicamento é indicado para tratamento de esquizofrenia resistente ao tratamento; risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou distúrbio esquizoafetivo; e psicose durante a doença de Parkinson¹⁰. Portanto o medicamento não é indicado em bula para tratamento do TAB.

LAMOTRIGINA: De acordo com a bula de Lamictal® comprimido dispersível (lamotrigina) da GlaxoSmithkline, o medicamento é indicado para prevenir episódios de alteração do humor, especialmente episódios depressivos, em pacientes adultos com transtorno bipolar¹¹.

OLANZAPINA: De acordo com a bula de Zyprexa® (olanzapina) da Eli Lilly, o medicamento é indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do TAB (com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida) e para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no TAB¹².

QUETIAPINA: De acordo com a bula de Seroquel® (quetiapina) da Astrazeneca, o medicamento é indicado como adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar, dos episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar, no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar I (episódio maníaco,

misto ou depressivo) em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato, e como monoterapia no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos)¹³.

RISPERIDONA: De acordo com a bula de Risperdal® (risperidona) da Janssen Cilag, o medicamento é indicado para o tratamento de curto prazo para a mania aguda ou episódios mistos associados com transtorno bipolar I¹⁴.

Indicação proposta pelo demandante:

CLOZAPINA: tratamento do TAB, com ampliação para os CIDs:

- F31 - Transtorno afetivo bipolar
- F31.0 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaníaco
- F31.1 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos
- F31.2 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
- F31.3 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado
- F31.4 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos
- F31.5 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos
- F31.6 - Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto
- F31.7 - Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão
- F31.8 - Outros transtornos afetivos bipolares
- F31.9 - Transtorno afetivo bipolar não especificado

LAMOTRIGINA: tratamento da Depressão Bipolar, com ampliação para os CIDs F31, F31.3, F31.4, F31.5, F31.7, F31.8 e F31.9.

OLANZAPINA: tratamento do TAB, com ampliação para os CIDs F31, F31.0, F31.1, F31.2, F31.3, F31.4, F31.5, F31.6, F31.7, F31.8 e F31.9.

QUETIAPINA: tratamento do TAB, com ampliação para os CIDs F31, F31.0, F31.1, F31.2, F31.3, F31.4, F31.5, F31.6, F31.7 e F31.8.

RISPERIDONA: tratamento do TAB, com ampliação para os CIDs F31, F31.0, F31.1, F31.2, F31.3, F31.4, F31.5, F31.6, F31.7, F31.8 e F31.9.

Posologia e Forma de Administração: as posologias solicitadas foram descritas no quadro abaixo e comparadas com as posologias constantes nas bulas dos medicamentos de referência¹⁰.

Medicamento	Posologia presente na bula do medicamento de referência	Posologia solicitada pelo demandante
Clozapina – mania	Eficácia antipsicótica com 300 a 450 mg/dia	100 a 300 mg
Lamotrigina – depressão	100 a 400 mg/dia	50 a 200 mg
Olanzapina – mania e depressão	5 a 20 mg	5 a 20 mg
Quetiapina – depressão	300 a 600 mg	300 a 600 mg
Risperidona – mania	2 a 6 mg	2 a 6 mg

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

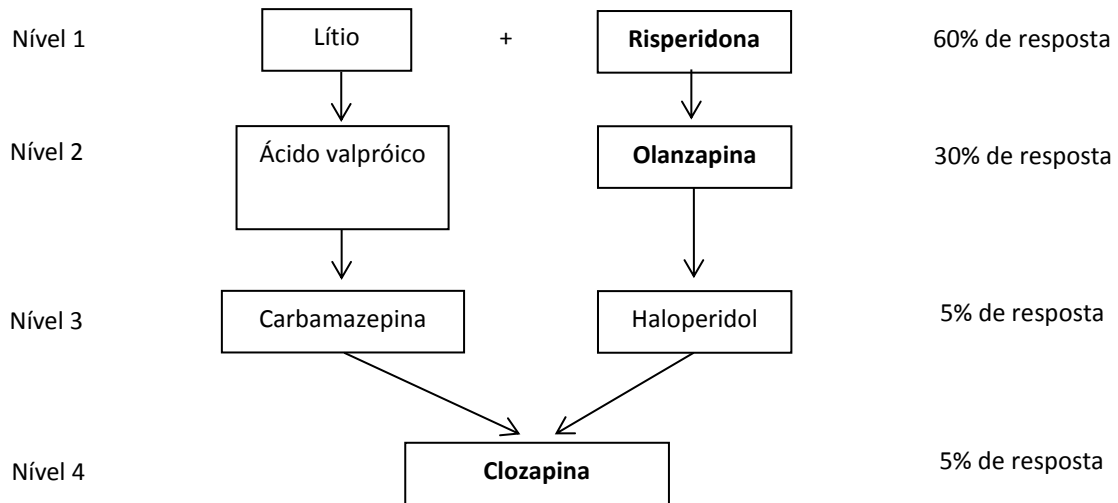
Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde

Com vistas a elaborar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde solicitou a incorporação, para tratamento do TAB, dos seguintes medicamentos: clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona. Esses medicamentos já se encontram no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), sendo indicados para uso na esquizofrenia, exceto a lamotrigina que é indicada para epilepsia, de acordo com a Portaria nº 1554/GM/MS de 30 de julho de 2013.

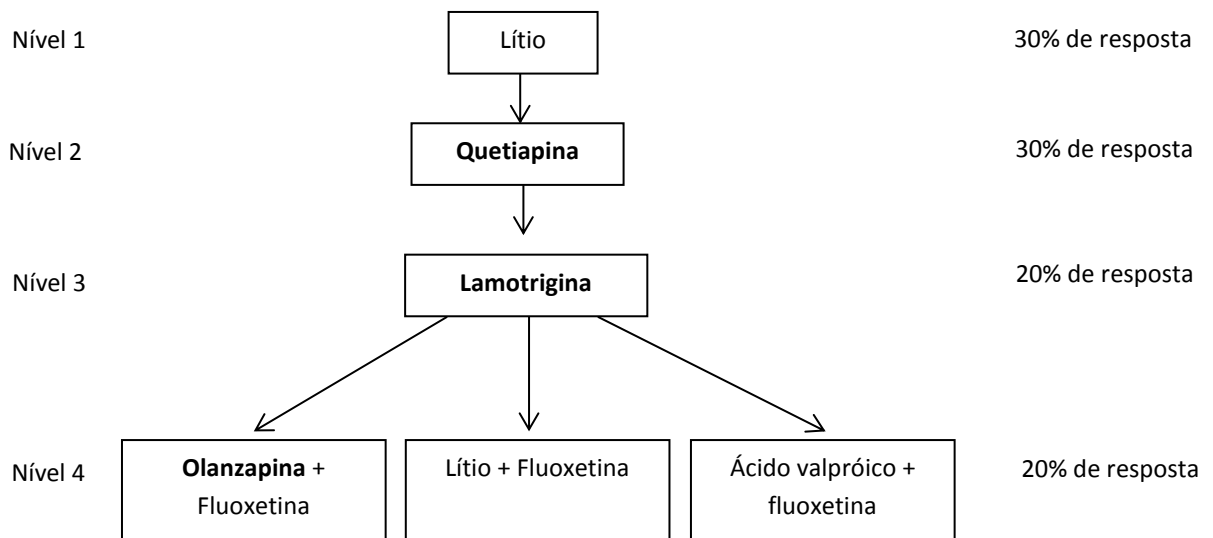
A SAS enviou duas propostas de algoritmos de tratamento: um para tratamento farmacológico da mania (incluindo os medicamentos **clozapina, olanzapina, risperidona**, lítio, ácido valpróico, carbamazepina e haloperidol) e outro para tratamento farmacológico da depressão bipolar (incluindo os medicamentos **lamotrigina, olanzapina, quetiapina**, lítio, ácido valpróico e fluoxetina). Os medicamentos ácido valpróico, carbamazepina, fluoxetina, haloperidol e lítio já se encontram no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e, de acordo com o Formulário Terapêutico Nacionalⁱ, possuem indicação para tratamento do TAB. A seleção, a aquisição e a dispensação, assim como o financiamento dos medicamentos pertencentes ao CBAF são de responsabilidade dos Estados, Distrito Federal e Municípios, conforme a Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013.

ⁱ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010 – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010 1135 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

Proposta de Algoritmo de Tratamento Farmacológico da Mania (Enviada pela SAS)



Proposta de Algoritmo de Tratamento Farmacológico da Depressão Bipolar (Enviada pela SAS)



A SAS não apresentou algoritmo para tratamento de manutenção ou prevenção do TAB.

As evidências apresentadas pela SAS para cada um dos medicamentos com solicitação de incorporação estão descritas a seguir.

1. CLOZAPINA

São poucos os estudos clínicos que avaliam o uso da clozapina no TAB. A clozapina é o antipsicótico atípico mais antigo disponível. O uso da clozapina no TAB é baseado em estudos retrospectivos ou prospectivos abertos, sem grupo controle, que indicam que o medicamento possui importantes efeitos anti-maníacos e de estabilização do humor^{15,16,17,18,19}. Além disso, evidências do uso da clozapina em esquizofrenia mostram seu efeito anti-suicida²⁰, sugerindo um papel do uso do medicamento no TAB. Foi encontrado na literatura científica somente um ensaio clínico randomizado, sem cegamento, realizado em 38 pacientes com histórico de mania e resistentes ou intolerantes ao tratamento com estabilizadores de humor e antipsicóticos; esse estudo mostrou que a adição de clozapina ao tratamento usual foi melhor que o tratamento usual na prevenção de recorrência de episódios de humor, em um ano²¹. Um estudo recente realizado na Finlândia sugeriu que a clozapina esteja associada a menores taxas de suicídio e de mortalidade por todas as causas, quando comparada aos outros antipsicóticos²².

2. LAMOTRIGINA

As principais diretrizes clínicas consideram a lamotrigina como primeira linha para tratamento da depressão bipolar. A lamotrigina possui eficácia comprovada no tratamento da depressão bipolar e da manutenção do TAB, aumentando o período até a recorrência de um episódio^{23,24}. Uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados (ECR) mostrou que a lamotrigina apresenta efeitos significativamente benéficos, em relação ao placebo, sobre os sintomas da depressão²⁵. Em duas metanálises de ECR, a lamotrigina foi significativamente mais eficaz do que placebo, na prevenção da recorrência de episódios de depressão do TAB^{26,27}.

3. OLANZAPINA

Há evidências da eficácia do uso da olanzapina no tratamento de episódios de mania, de depressão e no tratamento de manutenção do TAB. Duas metanálises mostraram que a olanzapina foi mais eficaz que placebo e apresentou eficácia comparável ao valproato, lítio e haloperidol na redução dos sintomas da mania^{28,29}. Uma metanálise comparando múltiplos tratamentos, com comparações diretas e indiretas, mostrou que a olanzapina foi mais eficaz que placebo, valproato, ziprasidona, lamotrigina, topiramato e gabapentina, na redução dos sintomas de mania e provocou menores taxas de descontinuação do tratamento do que placebo, lítio, lamotrigina, topiramato e gabapentina³⁰. A combinação de lítio ou valproato com diferentes antipsicóticos, como a olanzapina, reduziu os sintomas de mania, de forma

significativa, em relação à monoterapia com lítio ou valproato³¹. Em dois ECR, em pacientes com depressão bipolar, a olanzapina foi mais eficaz que placebo e a combinação olanzapina com fluoxetina foi mais eficaz que a monoterapia com olanzapina e do que a monoterapia com lamotrigina, na redução dos sintomas depressivos^{32,33}. Quanto à prevenção de novos episódios, o tratamento com olanzapina foi mais eficaz na redução das taxas de episódios maníacos e depressivos do que o placebo³⁴ e foi tão eficaz quanto divalproato³⁵ e lítio³⁶ no prolongamento do período de remissão. Em um ECR de 6 meses, a combinação de olanzapina com fluoxetina foi mais eficaz na redução dos sintomas e tão eficaz quanto à lamotrigina na prevenção de novos episódios depressivos e maníacos³³.

4. QUETIAPINA

A monoterapia com quetiapina foi significativamente mais eficaz do que placebo^{37,38,39}, lítio⁴⁰ e paroxetina⁴¹ no tratamento da depressão bipolar. Nos estudos que avaliaram a quetiapina como terapia de manutenção, a quetiapina aumentou significativamente o tempo até a recorrência de um novo episódio de humor e reduziu a frequência de recorrências, em relação ao placebo, tanto em monoterapia, quanto em associação com lítio ou divalproato^{42,43,44,45}.

5. RISPERIDONA

Uma revisão sistemática da Cochrane mostrou que a risperidona, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, é mais eficaz que placebo e tão eficaz quanto lítio, valproato ou haloperidol no tratamento de episódios de mania^{28,29,46}. Uma metanálise comparando múltiplos tratamentos, com comparações diretas e indiretas, mostrou que a risperidona foi mais eficaz que placebo, valproato, ziprasidona, lamotrigina, topiramato e gabapentina, na redução dos sintomas de mania e provocou menores taxas de descontinuação do tratamento do que placebo, lítio, lamotrigina, topiramato e gabapentina³⁰. A combinação de lítio ou valproato com a risperidona reduziu os sintomas de mania, de forma significativa, em relação à monoterapia com lítio ou valproato^{31,47,48}. Apenas um estudo avaliou a risperidona no tratamento da depressão bipolar e mostrou que a combinação de risperidona com paroxetina não foi diferente da monoterapia com paroxetina e da monoterapia com risperidona na melhora dos sintomas depressivos⁴⁹. Os estudos disponíveis sobre a risperidona no tratamento de manutenção do TAB são somente da formulação injetável de longa ação (não há estudos com a risperidona oral): esses estudos mostraram a eficácia da risperidona injetável^{50,51}, no entanto análises de custo-efetividade não têm demonstrado resultados favoráveis à apresentação injetável devido ao seu alto custo⁵².

4.1. Recomendações de diretrizes internacionais

Devido à complexidade de tratamento do TAB, foram avaliadas algumas diretrizes internacionais com o objetivo de comparar as recomendações de uso dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona, propostas pela SAS, com as recomendações de alguns países que atualmente apresentam sistemas públicos de saúde.

No Reino Unido foram encontradas as diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁵³ e da *British Association for Psychopharmacology*⁵⁴.

No Canadá, não foi encontrada nenhuma diretriz publicada no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, mas foi encontrada uma diretriz do grupo *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*, em colaboração com a *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)*⁵⁵.

No sítio do governo australiano, foram encontradas duas diretrizes do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)*^{56,57}.

Além dos citados, também foi pesquisado o sítio americano *American Psychiatric Association* e foi encontrada uma diretriz de prática clínica^{58,59}.

A seguir, encontram-se as recomendações de tratamentos do TAB disponíveis nas diretrizes de tratamento pesquisadas.

1) Diretriz do *National Institute for Health and Care Excellence – NICE*⁵³

TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS AGUDOS DE MANIA E HIPOMANIA

Parar antidepressivo (se paciente em uso) – abruptamente ou gradualmente, dependendo da necessidade clínica e risco de descontinuação / sintomas de retirada	
O paciente já está em uso de medicamento para tratar mania?	
Não	Sim
<ul style="list-style-type: none">• Considerar, levando em conta os eventos adversos e a futura profilaxia:<ul style="list-style-type: none">– um antipsicótico (normalmente olanzapina, quetiapina ou risperidona), especialmente se os sintomas forem graves ou o comportamento estiver alterado– valproato se os sintomas tiverem respondido anteriormente (evitar em mulheres com potencial de engravidar)– lítio se os sintomas tiverem respondido anteriormente e não forem graves• Se em uso de antipsicótico:<ul style="list-style-type: none">– considerar risco individual de eventos adversos	<ul style="list-style-type: none">• Se em uso de antipsicótico, checar a dose e aumentar se necessário. Se a resposta for inadequada, considerar a adição de lítio ou valproato.• Se em uso de lítio, checar os níveis plasmáticos:<ul style="list-style-type: none">– se abaixo de 0.8 mmol/l, aumentar a dose a um nível sanguíneo máximo de 1.0 mmol/l– se a resposta não for adequada, considerar a adição de um antipsicótico• Se em uso de valproato, aumente a dose até:<ul style="list-style-type: none">– sintomas começarem a melhorar, ou– eventos adversos limitarem aumentos de dose

<p>(como diabetes)</p> <ul style="list-style-type: none"> - iniciar em doses baixas e titule de acordo com a resposta - considerar a adição de valproato ou lítio se a resposta for inadequada - pacientes idosos apresentam maior risco de entrar repentinamente em depressão após se recuperar de um episódio de mania <ul style="list-style-type: none"> • Considerar a adição de benzodiazepínico em curto prazo (como lorazepam) para alterações de comportamento ou agitação • Carbamazepina não deve ser usada rotineiramente para mania aguda • Gabapentina, lamotrigina e topiramato não são recomendados para mania aguda 	<p>Se não houver melhora, considerar a adição de olanzapina, quetiapina ou risperidona. Monitorar cuidadosamente se a dose de valproato for maior que 45 mg/Kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se mania grave, apesar de uso de lítio ou valproato, considerar a adição de um antipsicótico e aumentar gradualmente a dose da droga original • Se em uso de carbamazepina, não aumentar a dose rotineiramente. Considerar a adição de um antipsicótico. Interações medicamentosas são comuns com carbamazepina – ajustar as doses se necessário
--	--

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS AGUDOS DEPRESSIVOS

<p>Na depressão bipolar, o uso de antidepressivos provoca o risco de “troca” para estados de mania e pode estar envolvido na desestabilização do humor. Quando indicado o uso de antidepressivo, um agente antimania também deve ser prescrito.</p>
<p style="text-align: center;">Pacientes que não estão em tratamento farmacológico para mania</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com indicação de uso de antidepressivo também devem usar um medicamento para tratamento de mania. A escolha do medicamento para mania deve ser baseada nas decisões sobre o tratamento profilático futuro, nos prováveis eventos adversos e se a paciente for mulher com potencial de engravidar. - O tratamento com antidepressivo deve ser iniciado com doses baixas, que podem ser gradualmente aumentadas, se necessário.
<p style="text-align: center;">Pacientes em uso de medicamentos para tratamento de mania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Checar se o paciente está usando o medicamento antimania nas doses apropriadas e ajustar se necessário.
<p style="text-align: center;">Pacientes com sintomas depressivos leves</p> <ul style="list-style-type: none"> - Providenciar nova avaliação do paciente, normalmente em 2 semanas, se os episódios anteriores de depressão leve não tiverem se desenvolvido em depressão crônica ou mais grave, ou se o paciente não tiver um risco significativo de desenvolver uma depressão mais grave. - Se os sintomas não melhorarem, seguir o tratamento de depressão moderada ou grave.
<p style="text-align: center;">Pacientes com sintomas depressivos moderados ou graves</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar o uso de um inibidor seletivo da receptação de serotonina – ISRS (não usar paroxetina em mulheres grávidas), ou - Adicionar quetiapina, se o paciente já estiver em uso de um medicamento antimania que não seja um antipsicótico.
<p style="text-align: center;">Tratamento com antidepressivo e monitoramento do risco</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antidepressivos devem ser evitados em pacientes com sintomas depressivos que apresentem transtorno bipolar de ciclagem rápida, um episódio recente de hipomania, ou episódios recentes de flutuações de humor rápidas com prejuízo funcional. - Ao invés de usar antidepressivos nesses casos, considerar o aumento da dose do medicamento antimania ou a adição de um segundo agente antimania (incluindo lamotrigina).

<p style="text-align: center;">Tratamentos não recomendados para uso rotineiro</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não usar rotineiramente lamotrigina como medicamento único de primeira-linha para tratamento do transtorno bipolar tipo 1 - Estimulação magnética transcraniana
<p style="text-align: center;">Parar o antidepressivo após um episódio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se o paciente está em remissão dos sintomas depressivos, ou se os sintomas estiverem significativamente menos graves por 8 semanas, considere parar o antidepressivo reduzindo a dose gradualmente por várias semanas, mantendo o medicamento antimania.
<p style="text-align: center;">Resposta incompleta ao tratamento de depressão aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar o aumento da dose do antidepressivo, ou trocar para um antidepressivo diferente, como mirtazapina ou venlafaxina, ou adicionar quetiapina ou olanzapina, se o paciente já não estiver usando esses medicamentos, ou adicionar lítio se o paciente já não estiver em uso deste.
<p style="text-align: center;">Pacientes com sintomas depressivos e psicóticos concorrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar a adição de um antipsicótico ao tratamento como olanzapina, quetiapina ou risperidona, ou usar terapia eletroconvulsivante se a depressão for grave.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO EM LONGO PRAZO DO TRANSTORNO BIPOLAR

<p style="text-align: center;">Tratamento farmacológico após recuperação de um episódio agudo</p> <p>Escolha do medicamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerar lítio, olanzapina ou valproato para tratamento em longo prazo do transtorno bipolar, dependendo da resposta aos tratamentos prévios; do risco relativo, e fatores desencadeantes, de recaídas maníacas versus depressivas; de fatores de risco para condições físicas, particularmente doença renal, obesidade e diabetes; da preferência e histórico de adesão dos pacientes; do sexo (valproato não deve ser prescrito para mulheres com potencial de engravidar); e de uma breve avaliação do estado cognitivo, se apropriado, por exemplo, para idosos. - Se o paciente apresentar recaídas frequentes, ou problemas funcionais contínuos, considerar a troca para outro medicamento profilático (lítio, olanzapina ou valproato) ou adicionar um segundo medicamento (associações possíveis são lítio com valproato, lítio com olanzapina, valproato com olanzapina) - Se a associação de agentes profiláticos não for efetiva, considerar a prescrição de lamotrigina (especialmente em pacientes com transtorno bipolar do tipo II) ou carbamazepina. - Não usar rotineiramente injeções intramusculares de antipsicóticos. Entretanto, elas podem ser consideradas para pessoas cuja mania tenha respondido aos antipsicóticos orais, com recaídas devido à pobre adesão.
<p style="text-align: center;">Duração do tratamento</p> <p>Geralmente, o tratamento farmacológico de manutenção deve durar por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pelo menos 2 anos após um episódio de transtorno bipolar; - Até 5 anos se o paciente apresentar fatores de risco para recaídas, como um histórico de recaídas frequentes ou episódios psicóticos graves, abuso de substâncias, eventos estressantes em curso, ou fraco suporte social.
<p style="text-align: center;">Após episódio depressivo agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Após sucesso no tratamento de depressão, os pacientes não devem continuar o tratamento antidepressivo em longo prazo, pois não há evidência que os antidepressivos reduzam as taxas de recaída, além de aumentar o risco de troca para mania.
<p style="text-align: center;">Sintomas depressivos crônicos e recorrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para pacientes que não estejam em uso de medicamento profilático e que não tenham apresentado um episódio recente de mania ou hipomania, considerar tratamento de manutenção com ISRS na dose

terapêutica mínima, e medicamento profilático; ou terapia comportamental cognitiva associada a medicamento profilático; ou quetiapina; ou lamotrigina.
 - Considerar lamotrigina para pacientes com transtorno bipolar tipo II ou depressão recorrente.

Transtorno de ansiedade (comorbidade)

- Para pacientes com significativo transtorno de ansiedade concomitante, considerar tratamento psicológico focado em ansiedade, ou o uso de medicamento como um antipsicótico atípico.

TRATAMENTO DE TRANSTORNO BIPOLAR DE CICLAGEM RÁPIDA

Episódios agudos

- Trate como episódios de mania e depressivos.

Tratamento de manutenção

- Considerar como primeira linha de tratamento, a combinação de lítio e valproato; lítio em monoterapia como segunda linha de tratamento ou aumento da dose se o paciente já estiver em uso de lítio; combinações de lítio ou valproato com lamotrigina, especialmente no TAB II.
 - Evitar o uso de antidepressivos, exceto se indicado por especialista.

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS MISTOS AGUDOS

Tratar os pacientes como episódios agudos de mania e evitar o uso de antidepressivos.
 Monitorar os pacientes pelo menos uma vez por semana, particularmente para o risco de suicídio.

2) Diretriz da *British Association for Psychopharmacology* (2009)⁵⁴

ESQUEMA INICIAL DE TRATAMENTO DE MANIA/EPISÓDIOS MISTOS

Gravidade	Grave	Leve
	Tratamento oral com antipsicótico ou valproato (associar antipsicótico ou benzodiazepínico IM, se necessário).	Tratamento oral com antipsicótico ou valproato ou lítio (ou carbamazepina).
Dar preferência aos antipsicóticos atípicos, devido ao seu perfil mais favorável de eventos adversos.		
Em uso de antidepressivo?	As doses devem ser reduzidas e descontinuadas.	
Privação de sono?	Considerar benzodiazepínico em curto prazo.	
Em tratamento de longo prazo? (geralmente com lítio, valproato ou carbamazepina)	Ajustar doses e continuar. Observar resposta.	
	Em caso de resposta satisfatória:	Em caso de resposta não satisfatória:
	- Considere manter tratamento.	- Combinar tratamento (lítio ou

		valproato + antipsicótico). - Considerar clozapina em doença mais grave.
Psicose durante episódio de mania/ misto	Considerar uso de antipsicóticos atípicos.	
Descontinuação de tratamento de curto prazo	Medicamentos usados somente para tratamento agudo devem ser descontinuados (redução das doses durante 2 semanas ou mais) após a remissão dos sintomas (geralmente em 3 meses). Os medicamentos que mostram efetividade na prevenção de recaídas são frequentemente usados no tratamento de curto prazo da mania e podem ser apropriadamente continuados no tratamento de longo prazo.	

Obs.: Medicamentos antimania: lítio, valproato e antipsicóticos

ESQUEMA INICIAL DE TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS EM PACIENTES QUE NÃO ESTEJAM EM TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Gravidade da Depressão	Grave	Moderada	Leve e/ou instabilidade prévia de humor
	Considerar eletroconvulsoterapia juntamente com o tratamento para doença moderada.	- Quetiapina (quando efeito rápido é desejável) ou lamotrigina. - ISRS ou outro antidepressivo (não usar tricíclicos).	- Quetiapina ou lamotrigina. - Lítio ou valproato podem ser considerados.
Pacientes com histórico de mania	Considerar ISRS (principalmente fluoxetina) + agente antimania (lítio, valproato ou antipsicótico). Antidepressivos em monoterapia não devem ser prescritos devido ao aumento do risco de troca para mania e devem ser usados com cautela nos pacientes com hipomania.		
Pacientes com sintomas psicóticos	Associar antipsicótico.		
<p>Se paciente em tratamento de manutenção: Garantir escolha e doses corretas dos medicamentos. Antidepressivos não devem ser usados como primeira linha. Antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de troca para mania e não são recomendados, exceto para pacientes que não respondem aos outros tratamentos.</p>			
Descontinuar tratamento com antidepressivos	A descontinuação deve ser feita após remissão dos sintomas, o que pode ocorrer após 12 semanas de tratamento.		

ESQUEMA DE TRATAMENTO EM LONGO PRAZO - TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

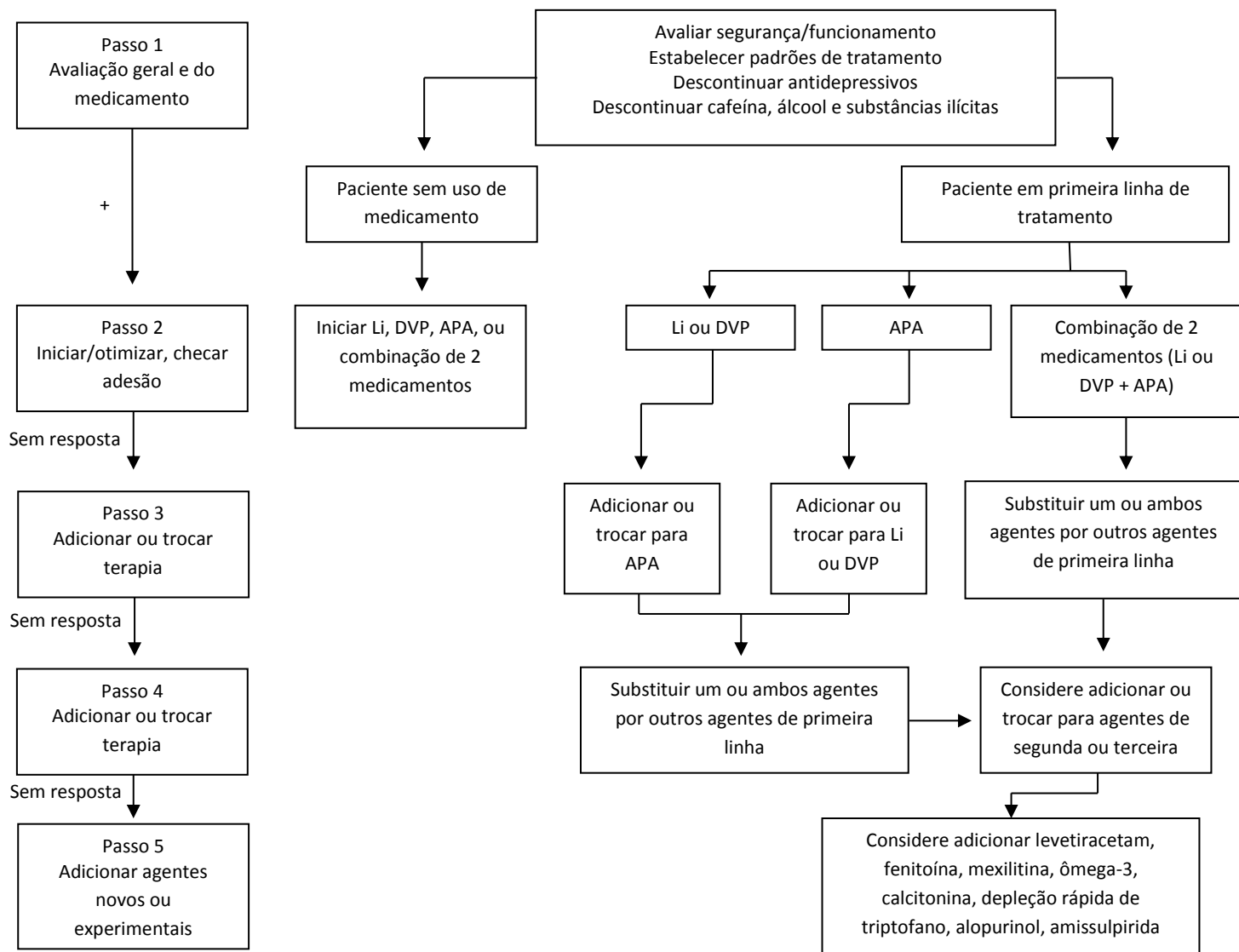
Considerar tratamento de manutenção em paciente eutímico, após resolução dos episódios agudos da doença bipolar tipo I. Considerar lítio como terapia inicial: efetivo na prevenção de mania e depressão (efeito maior na mania).	
Se predomínio de mania	Se predomínio de depressão
Considerar lítio, aripiprazol, quetiapina, valproato ou olanzapina.	Considerar quetiapina, lamotrigine.
Tratamento de segunda linha: carbamazepina.	Tratamento de segunda linha: lítio.
Falha do tratamento ou ciclagem rápida: considerar terapia combinada. No predomínio de mania, considerar a combinação de agentes antimania (lítio, valproato, antipsicóticos). No predomínio de depressão, a combinação de lamotrigina e quetiapina pode ser mais adequada. No TAB tipo I, a lamotrigina pode ser combinada com um agente antimania em longo prazo. No TAB tipo II, a monoterapia com lamotrigina ou quetiapina pode ser efetiva. Considerar clozapina em pacientes refratários ao tratamento. Após descontinuação do tratamento, o risco de recaídas permanece, mesmo após anos de remissão sustentada.	

3) Diretriz da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* e *International Society for Bipolar Disorders (ISBD)*⁵⁵

Para as recomendações das linhas de tratamento farmacológico, essa diretriz utiliza os seguintes níveis de evidência:

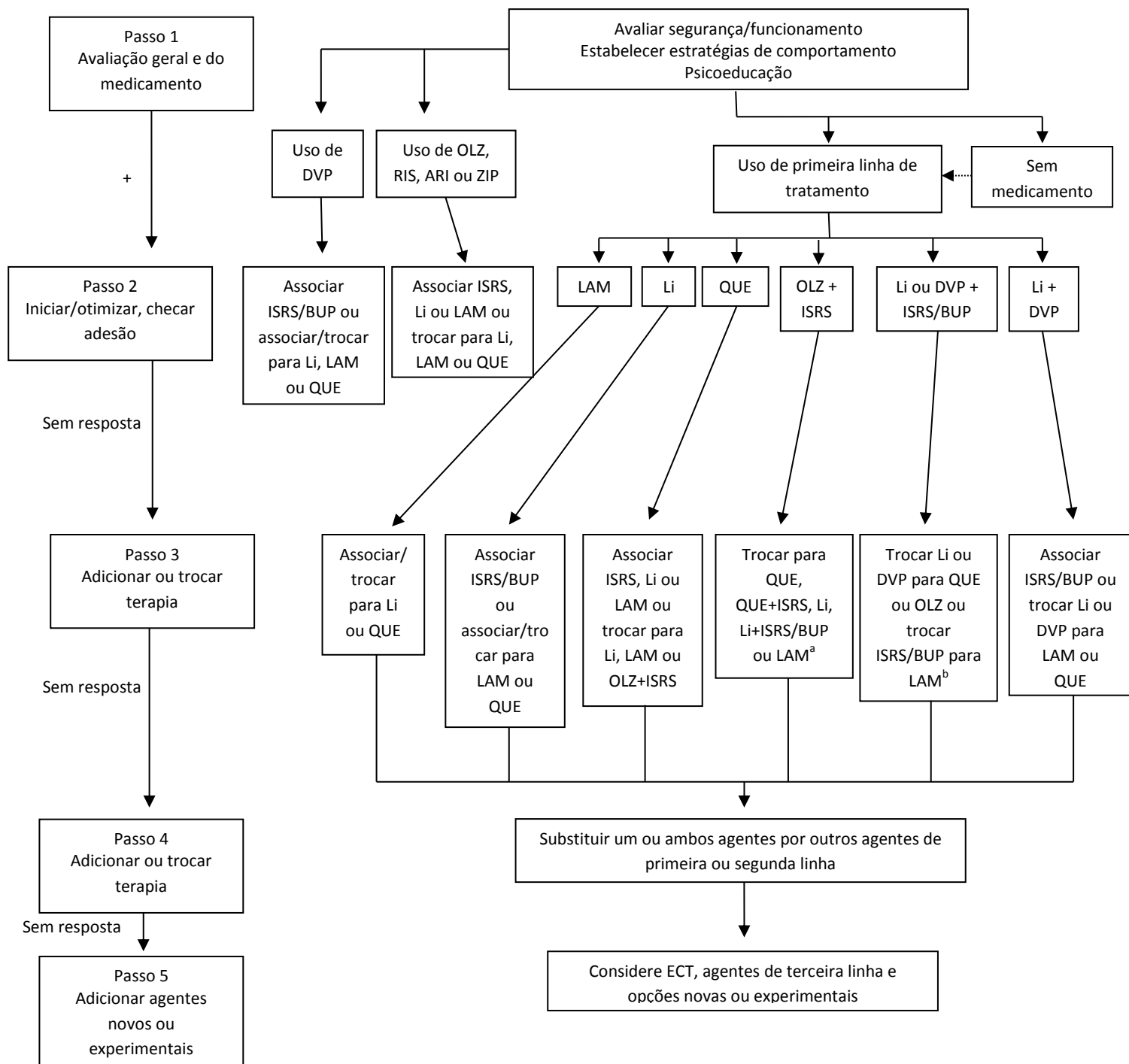
NÍVEL DE EVIDÊNCIA
1ª linha – Evidência de Nível 1 (metanálise ou 2 ou mais ensaios clínicos randomizados (ECR) duplo cego, incluindo grupo placebo) ou Nível 2 (pelo menos um ECR com placebo ou grupo controle ativo), além de suporte clínico para eficácia e segurança.
2ª linha – Evidência de Nível 3 (ensaio clínico prospectivo não controlado com ≥ 10 pacientes) ou superior, além de suporte clínico para eficácia e segurança.
3ª linha – Evidência de Nível 4 (relatos de caso ou opinião de especialista) ou superior, além de suporte clínico para eficácia e segurança.
Não recomendadas – Evidência de Nível 1 ou Nível 2 que comprove falta de eficácia.

TRATAMENTO AGUDO DE MANIA BIPOLAR



Li: Lítio; DVP: divalproato; APA: antipsicótico atípico

TRATAMENTO AGUDO DE DEPRESSÃO BIPOLAR



DVP: divalproex; OLA: olanzapina; RIS: risperidona; ARI: aripiprazol; ZIP: ziprasidona; ISRD: inibidor seletivo da recepção de serotonina; BUP: bupropiona; Li: Lítio; LAM: lamotrigina; QUE: quetiapina; ECT: eletroconvulsoterapia. ^a Ou troque o ISRS por outro ISRS. ^b Ou troque o ISRS ou BUP por outro ISRS ou BUP

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA MANIA AGUDA DE ACORDO COM NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS	
LINHA DE TRATAMENTO	MEDICAMENTOS
1ª linha	Lítio, divalproato, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XRO, aripiprazol, ziprasidona, lítio ou divalproato + risperidona, lítio ou divalproato + quetiapina, lítio ou divalproato + olanzapina, lítio ou divalproato + aripiprazol.
2ª linha	Carbamazepina, eletroconvulsoterapia, lítio + divalproato, asenapina (não comercializada no Brasil), lítio ou divalproato + asenapina, monoterapia com paliperidona.
3ª linha	Haloperidol, clorpromazina, lítio ou divalproato + haloperidol, lítio + carbamazepina, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno.
Não recomendadas	Monoterapia com gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina, risperidona + carbamazepina, olanzapina + carbamazepina.

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO BIPOLAR I AGUDA DE ACORDO COM NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS	
LINHA DE TRATAMENTO	MEDICAMENTOS
1ª linha	Lítio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XRO, lítio ou divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, lítio + divalproato, lítio ou divalproato + bupropiona.
2ª linha	Quetiapina + ISRS, divalproato, lítio ou divalproato + lamotrigina, modafinil adjuvante.
3ª linha	Carbamazepina, olanzapina, lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou divalproato + venlafaxina, lítio + IMAO, eletroconvulsoterapia, lítio ou divalproato ou antipsicótico atípico + antidepressivo tricíclico, lítio ou divalproato ou carbamazepina + ISRS + lamotrigina, ácido eicosapentaenóico adjuvante, riluzol adjuvante, topiramato adjuvante.
Não recomendadas	Monoterapia com gabapentina, monoterapia com aripiprazol.

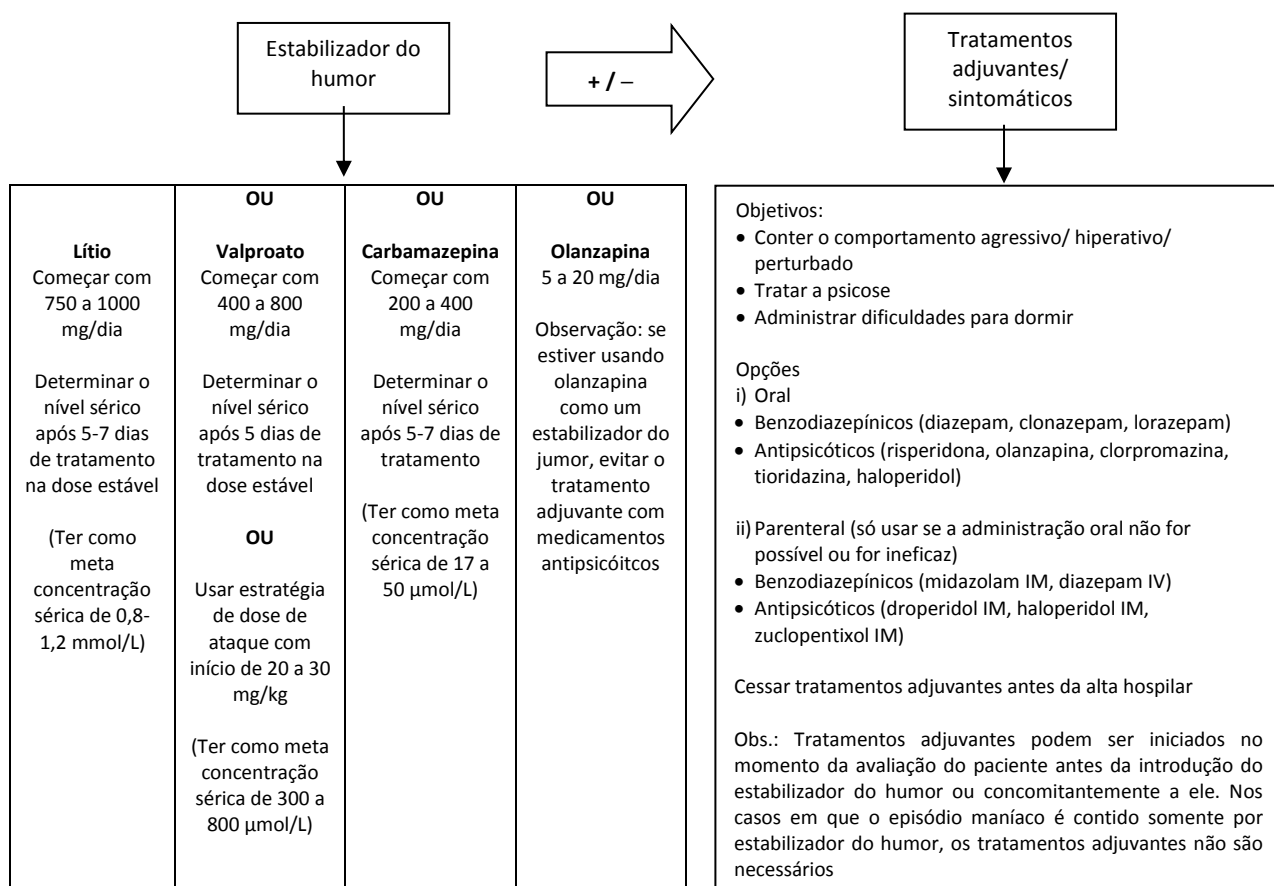
TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO PARA TRANSTORNO BIPOLAR

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE MANUTENÇÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR DE ACORDO COM NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DISPONÍVEIS	
LINHA DE TRATAMENTO	MEDICAMENTOS
1ª linha	Lítio, monoterapia com lamotrigina (eficácia limitada na prevenção de mania), divalproato, olanzapina, quetiapina, lítio ou divalproato + quetiapina, risperidona injetável de longa ação, risperidona injetável de longa ação adjuvante, aripiprazol (principalmente para prevenção de mania), ziprasidona adjuvante.
2ª linha	Carbamazepina, lítio + divalproato, lítio + carbamazepina, lítio ou divalproato + olanzapina, lítio + risperidona, lítio + lamotrigina, olanzapina + fluoxetina.

3ª linha	Fenitoína adjuvante, clozapina adjuvante, eletroconvulsoterapia adjuvante, topiramato adjuvante, ômega-3 adjuvante, oxcarbazepina adjuvante, ou gabapentina adjuvante.
Não recomendadas	Flupentixol adjuvante, monoterapia com gabapentina, topiramato ou antidepressivos.

4) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice^{56,57}

TRATAMENTO AGUDO DE EPISÓDIOS DE MANIA



TRATAMENTO AGUDO DE EPISÓDIOS DE MANIA E EPISÓDIOS MISTOS

<p style="text-align: center;">Tratamento agudo de episódios de mania</p> <p>Fluxograma acima.</p>
<p style="text-align: center;">Tratamento de episódios mistos</p> <p>A melhor evidência se refere ao uso de valproato. Os dados para uso de carbamazepina e lítio são limitados, embora o lítio possa ser utilizado no caso de falta de resposta aos anticonvulsivantes. A olanzapina é eficaz em pacientes com mania e com episódios mistos.</p>
<p style="text-align: center;">Falha de resposta à primeira linha de tratamento no tratamento de episódios de mania</p> <p>No caso de falha de resposta, a melhor evidência é adicionar ao estabilizador do humor um antipsicótico adjuvante como a risperidona, olanzapina ou o haloperidol. Outra opção é a combinação de estabilizadores de humor. Pode-se também trocar ou aumentar a dose do estabilizador do humor.</p>
<p style="text-align: center;">Manutenção do tratamento</p> <p>Após remissão de um episódio inicial de mania, o estabilizador de humor deve ser continuado por, pelo menos, 6 meses. Deve-se retirar os benzodiazepínicos ou antipsicóticos dos pacientes uma vez que o episódio agudo foi resolvido.</p> <p>Para aqueles com uma história bem estabelecida de transtorno bipolar, há uma série de critérios recomendados para decidir se o paciente é susceptível a se beneficiar de um tratamento contínuo. A maioria dessas diretrizes é baseada em opiniões consensuais ou experiência clínica, e consistem em várias permutações de frequência de doença, gravidade e incapacidade.</p>
<p style="text-align: center;">CrITÉRIOS para a continuação e manutenção do tratamento de mania</p> <p>Primeiro episódio maníaco:</p> <ul style="list-style-type: none">- Continuar o tratamento por pelo menos 6 meses. <p>Episódios maníacos em doença bipolar estabelecida:</p> <ul style="list-style-type: none">- Grof & Angst: Pelo menos dois episódios de mania ou depressão (incluindo episódio atual) em 2 anos.- Diretrizes desenvolvidas pelo NIMH: episódio único de mania ou episódios conjuntos de hipomania e depressão. Considerar também tentativas anteriores de suicídio, surtos psicóticos e incapacidade funcional associados com os episódios.- Goodwin & Jamison: dois episódios importantes de mania e/ou depressão, independentemente da frequência.

TRATAMENTO AGUDO DE DEPRESSÃO BIPOLAR

<p>No transtorno bipolar estabelecido, a depressão pode aparecer: na ausência de medicamentos (novo episódio de depressão); ou durante o tratamento em curso (recaída depressiva).</p>
<p style="text-align: center;">Novo episódio depressivo</p> <p>- O primeiro passo é instituir tratamento antidepressivo apropriado. Há duas opções: usar um estabilizador do humor em monoterapia ou associar um estabilizador do humor e um antidepressivo.</p>
<p style="text-align: center;">Estabilizador do Humor em monoterapia</p> <p>- O lítio é recomendado como primeira linha, a não ser que seu uso não tenha sido bem sucedido ou tenha sido mal tolerado. Nestes casos, lamotrigina ou valproato podem ser usados. O uso de um estabilizador de humor minimiza o risco de troca para mania. Os efeitos antidepressivos de monoterapia com estabilizador de humor pode levar de 4 a 6 semanas para se desenvolverem e não é aconselhável seu uso em pacientes que são psicóticos, suicidas ou hospitalizados. Portanto para os pacientes com risco óbvio de automutilação, o uso de antidepressivos concomitante é aconselhável.</p> <p>- O lítio é a escolha preferida devido a sua eficácia preventiva e aguda. No entanto, ele tem um início de ação lenta e não é um antidepressivo tão eficaz quanto lamotrigina. Portanto, tanto lítio quanto</p>

lamotrigina devem ser considerados como opções de primeira linha. Valproato e carbamazepina são menos efetivos em depressão bipolar, embora sejam recomendados para os episódios de ciclagem rápida.

Estabilizador de humor e antidepressivos combinados

O uso concomitante de um estabilizador de humor e um antidepressivo pode aumentar e acelerar a eficácia antidepressiva e diminuir a probabilidade de troca para mania.

Recaída depressiva após uso de estabilizador de humor em monoterapia

- Primeiramente, a dose e/ou os níveis sanguíneos dos estabilizadores de humor devem ser otimizados.
- Se não houver sucesso, a adição de um antidepressivo ou de um segundo estabilizador do humor deve ser considerada.
- Antidepressivos não devem ser usados em monoterapia devido ao risco de indução de mania ou ciclagem rápida.
- A adição de um antidepressivo é provavelmente a melhor estratégia para tratar as recaídas de depressão durante monoterapia. **Os medicamentos de primeira linha são os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS). A venlafaxina é uma alternativa.** Os IMAO e os tricíclicos podem ser considerados como segunda linha, mas não devem ser usados em longo prazo devido aos efeitos adversos e risco de troca para mania. Resolvido o episódio de depressão, os antidepressivos devem ser gradualmente retirados, para minimizar o risco de troca para mania, e o estabilizador de humor deve ser continuado.
- Alternativamente, um segundo estabilizador de humor pode ser usado, particularmente se a terapia combinada é provável de ser utilizada em longo prazo. A associação de um segundo estabilizador de humor pode ser tão eficaz quanto à adição de um antidepressivo, embora possa aumentar a probabilidade de eventos adversos. **As evidências favorecem o uso de lítio e lamotrigina. A associação de olanzapina e fluoxetina é outra opção.**

Manutenção do tratamento após episódio de depressão bipolar

- Após 2 a 3 meses de tratamento, o antidepressivo deve ser retirado para evitar o risco de precipitação de mania ou ciclagem rápida. A manutenção do tratamento com antidepressivos tem um papel no tratamento de pacientes com episódios depressivos recorrentes, se administrados em associação a um estabilizador do humor. A necessidade de prevenção de novos episódios de depressão deve ser equilibrada com o risco de precipitação de mania/ ciclagem rápida.

TRATAMENTO PROFILÁTICO OU DE MANUTENÇÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Tratamento em longo prazo – Ciclagem não rápida

Lítio
Meta: concentração sérica de 0,6-0,8mmol/L
OU
Lamotrigina
Evidência para prevenção de episódios de depressão bipolar. Faixa de dose usual de 50-300 mg
OU
Valproato
Faixa de dose usual 1000-2500 mg; concentração sérica 350-700 µmol/L
OU
Carbamazepina
Faixa de dose usual 600-1200 mg; concentração sérica 17-50 µmol/L

Tratamento em longo prazo – Ciclagem rápida

Valproato
Faixa de dose usual 1000-2500 mg; concentração sérica 350-700 µmol/L
OU
Lamotrigina

<p>Faixa de dose usual de 50-300 mg OU Carbamazepina Faixa de dose usual 600-1200 mg; concentração sérica 17-50 µmol/L OU Lítio Meta: concentração sérica de 0,6-0,8mmol/L</p>
--

Falha de resposta ao tratamento profilático

- Avaliar a adesão ao tratamento
- Tratar abuso de substâncias
- Excluir a possibilidade do antidepressivo estar induzindo a instabilidade afetiva (em pacientes com ciclagem rápida)
- Mudar o estabilizador do humor ou adicionar um segundo estabilizador do humor (maior evidência para lítio + valproato).

5) Diretriz da American Psychiatric Association^{58,59}

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DE MANIA OU EPISÓDIOS MISTOS

	Pacientes com episódios leves de mania ou mistos	Pacientes com episódios graves de mania ou mistos	Pacientes com recaída apesar de tratamento de manutenção
1ª linha	Monoterapia: - Lítio Ou - Valproato Ou - Antipsicótico (dar preferência aos atípicos: olanzapina ou risperidona)	- Lítio + antipsicótico (dar preferência aos atípicos: olanzapina ou risperidona) Ou - Valproato + antipsicótico (dar preferência aos atípicos: olanzapina ou risperidona)	Otimizar a dose de lítio ou valproato Se não satisfatório: Introduzir ou reiniciar antipsicótico Se não satisfatório: - Adicionar outro medicamento de primeira linha - Adicionar carbamazepina ou oxcarbamazepina - Adicionar ou trocar antipsicótico - Clozapina (particularmente efetiva em doença refratária) - Se agitação: benzodiazepínicos
2ª linha	Carbamazepina ou oxcarbamazepina		Adicionar carbamazepina ou oxcarbamazepina
Tratamento adjuvante		Benzodiazepínicos	
Observações	<ul style="list-style-type: none"> - Descontinuar antidepressivos - Episódios mistos: preferência para valproato em relação ao lítio - Considerar eletroconvulsoterapia nos pacientes com mania muito grave ou resistente ao tratamento - Pacientes com episódios de mania ou mistos com características psicóticas geralmente necessitam de tratamento com antipsicóticos 		

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS

	Episódios de depressão	Pacientes com recaída, apesar de tratamento de manutenção
Primeira-linha	<p>Leve: Lítio (preferível) ou lamotrigina</p> <p>Grave: lítio + antidepressivo</p>	<p>Otimizar a dose do medicamento de manutenção</p> <p>Se não satisfatório: - Adicionar lamotrigina, bupropiona ou paroxetina</p> <p>Se não satisfatório: - Adicionar outros antidepressivos mais novos (IRSR ou venlafaxina) ou um inibidor da monoamina oxidase (IMAO)</p>
Eletroconvulsoterapia	Para pacientes com inanição que ameaça a vida, suicidas e psicóticos; tratamento potencial para depressão grave durante gravidez.	Para pacientes com depressão grave ou resistente ao tratamento ou com características psicóticas ou catatônicas.
Observações	Monoterapia com antidepressivos não é recomendada. Episódios depressivos com características psicóticas: tratamento adjuvante com antipsicóticos.	

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DE CICLAGEM RÁPIDA

- O tratamento inicial deve incluir lítio ou valproato.
- A lamotrigina é um tratamento alternativo.
- Para muitos pacientes, é necessária uma associação de medicamentos.
- Alguns medicamentos, particularmente os antidepressivos, podem contribuir para a ciclagem e devem ser retirados.

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

- A manutenção dos tratamentos farmacológicos é recomendada após um episódio maníaco.
- Os medicamentos com melhor nível de evidência científica incluem **lítio** e **valproato**; possíveis alternativas incluem a lamotrigina ou a carbamazepina ou a oxcarbazepina.
- Se um desses medicamentos foi usado para atingir a remissão do episódio mais recente de depressão ou de mania, ele deve ser continuado.
- Sessões de manutenção de eletroconvulsoterapia também devem ser consideradas para pacientes cujos episódios agudos responderam a esse tratamento.
- Para pacientes tratados com antipsicóticos durante o episódio agudo anterior, a necessidade de continuação dos antipsicóticos durante tratamento de manutenção deve ser avaliada; os antipsicóticos devem ser retirados a não ser que sejam necessários para o controle de psicose persistente ou profilaxia de recorrência. Embora a terapia de manutenção com antipsicóticos atípicos possa ser considerada, ainda não há evidências que demonstrem similaridade de sua eficácia com a de outros agentes, como lítio ou valproato.
- Pacientes que continuam a apresentar sintomas ou recaídas podem necessitar de adição de outro medicamento de manutenção, de um antipsicótico atípico ou de um antidepressivo.

5. Análise de Impacto Orçamentário

O Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) elaborou a análise do impacto orçamentário da incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para tratamento do TAB no SUS.

O impacto orçamentário foi calculado anualmente, para os próximos 5 anos.

Foram utilizados os seguintes pressupostos:

- De acordo com a literatura, a prevalência do TAB é similar à prevalência da esquizofrenia. Portanto, a população considerada na análise foi estimada a partir da população com esquizofrenia tratada no SUS, pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), nos anos de 2010 a 2013:

Quadro 1: População com esquizofrenia tratada no SUS				
Ano	2010	2011	2012	2013
População	198.536	220.981	234.168	246.327

- Na população com esquizofrenia tratada no SUS foi observado um crescimento médio de 5% ao ano e esse crescimento foi utilizado para se estimar a população a ser tratada nos próximos 5 anos:

Quadro 2: Estimativa da população com TAB a ser tratada no SUS nos próximos 5 anos, considerando um crescimento populacional de 5% ao ano					
Ano	2015	2016	2017	2018	2019
População	271.576	285.155	299.412	314.383	330.102

- Foram utilizados os algoritmos propostos pelo grupo elaborador do PCDT de TAB, conforme descrito no item “4. Análise da Evidência Científica” deste relatório, considerando os níveis de tratamento propostos e as porcentagens de resposta com o uso de cada medicamento:

Quadro 3: Algoritmos propostos para os tratamentos de mania e depressão			
Tratamento farmacológico da mania			
Nível de tratamento	Medicamento	Doses diárias recomendadas	% de resposta
1	Lítio* + risperidona	Risperidona 2 a 6 mg	60%
2	Ác. Valpróico* + olanzapina	Olanzapina 5 a 20 mg	30%
3	Carbamazepina* + haloperidol*	CBAF	5%
4	Clozapina	Clozapina 100 a 300 mg	5%
Tratamento farmacológico da depressão			
Nível de tratamento	Medicamento	Doses diárias recomendadas	% de resposta
1	Lítio*	CBAF	30%
2	Quetiapina	300 a 600 mg	30%
3	Lamotrigina	50 a 200 mg	20%
4	Olanzapina + fluoxetina* ou Lítio* + fluoxetina* ou Ác. Valpróico* + fluoxetina*	Olanzapina 5 a 20 mg	20%

Fonte: Algoritmos enviados pela SAS

* Medicamentos pertencentes ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica

- O cálculo dos custos de tratamento com cada medicamento foi feito por semestre, considerando:
 - a) Duração das crises (episódios agudos de mania ou de depressão bipolar): 6 meses para cada crise;
 - b) Duração do tratamento de manutenção: 6 meses (no ano em que os pacientes apresentam uma crise de mania ou depressão) ou 1 ano (no ano em que os pacientes não apresentam crises);
 - c) Para o cálculo dos custos de tratamento das crises, foram consideradas as doses mínimas e máximas propostas pelo demandante para cada medicamento;
 - d) O tratamento de manutenção é feito com os mesmos medicamentos utilizados nas crises, em suas doses mínimas.
- Os preços dos medicamentos do grupo 1A, do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), foram obtidos a partir dos valores definidos para compra centralizada pelo Ministério da Saúde, via Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP): olanzapina 5 e 10 mg; quetiapina 25, 100 e 200 mg; e clozapina 25 e 100 mg. Os preços dos medicamentos do grupo 1B do CEAF foram obtidos a partir dos valores definidos no anexo I da Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013: quetiapina 300mg e risperidona 1, 2 e 3 mg. O preço da lamotrigina foi obtido a partir da média ponderada dos preços pagos nas compras feitas pelos estados em 2013. Os possíveis valores para os

medicamentos do grupo 1A, dos próximos cinco anos, foram estimados considerando redução mínima de 5% sobre o preço praticado em 2014 e nos anos consecutivos, considerando o art. 3º, IV da Portaria GM/MS nº 837, de 18 de abril de 2012, que prevê a negociação de reduções significativas e progressivas de preços na medida em que a tecnologia é transferida e desenvolvida. O preço dos outros medicamentos (grupo 1B e lamotrigina) foi mantido para os próximos cinco anos.(Quadro 4)

Quadro 4: Preços Unitários dos medicamentos calculados para os próximos 5 anos						
Medicamento	Valores definidos para 2014	Possíveis valores para 2015	Possíveis valores para 2016	Possíveis valores para 2017	Possíveis valores para 2018	Possíveis valores para 2019
Olanzapina 5 mg	R\$ 2,30	R\$ 2,19	R\$ 2,08	R\$ 1,97	R\$ 1,87	R\$ 1,78
Olanzapina 10 mg	R\$ 3,95	R\$ 3,75	R\$ 3,56	R\$ 3,39	R\$ 3,22	R\$ 3,06
Quetiapina 25 mg	R\$ 0,68	R\$ 0,65	R\$ 0,61	R\$ 0,58	R\$ 0,55	R\$ 0,53
Quetiapina 100 mg	R\$ 1,60	R\$ 1,52	R\$ 1,44	R\$ 1,37	R\$ 1,30	R\$ 1,24
Quetiapina 200 mg	R\$ 3,61	R\$ 3,43	R\$ 3,26	R\$ 3,10	R\$ 2,94	R\$ 2,79
Quetiapina 300 mg	R\$ 11,34	R\$ 11,34	R\$ 11,34	R\$ 11,34	R\$ 11,34	R\$ 11,34
Clozapina 25 mg	R\$ 0,34	R\$ 0,33	R\$ 0,31	R\$ 0,29	R\$ 0,28	R\$ 0,27
Clozapina 100 mg	R\$ 1,48	R\$ 1,41	R\$ 1,34	R\$ 1,27	R\$ 1,21	R\$ 1,15
Risperidona 1 mg	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03
Risperidona 2 mg	R\$ 0,05	R\$ 0,05	R\$ 0,05	R\$ 0,05	R\$ 0,05	R\$ 0,05
Risperidona 3 mg	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06
Lamotrigina 25mg	R\$ 0,09*	R\$ 0,09	R\$ 0,09	R\$ 0,09	R\$ 0,09	R\$ 0,09
Lamotrigina 50mg	R\$ 0,12*	R\$ 0,12	R\$ 0,12	R\$ 0,12	R\$ 0,12	R\$ 0,12
Lamotrigina 100mg	R\$ 0,14*	R\$ 0,14	R\$ 0,14	R\$ 0,14	R\$ 0,14	R\$ 0,14

A partir dos preços unitários descritos no Quadro 4, foram calculados os custos de tratamento mensais e semestrais com cada medicamento (Quadro 5):

Quadro 5: Custos de tratamento calculados para os próximos 5 anos							
Medicamento	Posologia	Valor dia/paciente (menor)	Valor dia/paciente (maior)	Valor mensal / paciente (menor)	Valor mensal / paciente (maior)	Valor 6 meses/ paciente (menor)	Valor 6 meses/ paciente (maior)
Olanzapina	5 mg a 20 mg /dia (dose única)	R\$ 2,19	R\$ 7,51	R\$ 67,74	R\$ 232,66	R\$ 406,41	R\$ 1.395,93
Quetiapina	300 mg a 600 mg /dia (dose única)	R\$ 4,56	R\$ 10,29	R\$ 141,36	R\$ 318,94	R\$ 848,16	R\$ 1.913,66
Clozapina	300 mg a 400 mg /dia (dose única)	R\$ 4,22	R\$ 5,62	R\$ 130,76	R\$ 174,34	R\$ 784,55	R\$ 1.046,06
Risperidona	1 mg a 6 mg /dia (dose única)	R\$ 0,03	R\$ 0,12	R\$ 0,93	R\$ 3,72	R\$ 5,58	R\$ 22,32
Lamotrigina	25 mg a 200 mg /dia (dose única)	R\$ 0,09	R\$ 0,28	R\$ 2,79	R\$ 8,68	R\$ 16,74	R\$ 52,08

- Foi considerado um cenário no qual:
 - a) 100% dos pacientes são diagnosticados com TAB durante um episódio maníaco e, portanto, iniciam tratamento para mania;
 - b) Dentre os pacientes que saem do tratamento agudo de mania e iniciam o tratamento da manutenção, 70% permanecem estáveis (sem apresentar novas crises) com o tratamento de manutenção e 30% apresentam recaída de mania;
 - c) Os pacientes que permanecem estáveis com o tratamento de manutenção apresentam um episódio de depressão bipolar a cada 2 anos;
 - d) Os pacientes que permanecem estáveis com o tratamento de manutenção apresentam um episódio de mania a cada 5 anos.

Considerando esse cenário de tratamento, as porcentagens de pacientes que serão tratados nos semestres dos próximos 5 anos, nas fases de mania, depressão e manutenção do TAB estão apresentadas no quadro 6 abaixo:

Quadro 6: Porcentagens de pacientes a serem tratados semestralmente nos próximos 5 anos nas fases de mania, depressão e de manutenção do TAB				
ANO	SEMESTRE	% DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE MANIA	% DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE DEPRESSÃO	% DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO
1 (2015)	1º	100%	–	–
	2º	–	–	100%
2 (2016)	1º	30% da pop. ANO 1 + 100% pop. ANO 2	–	70% da pop. ANO 1
	2º	–	–	100% da pop. ANO 1 + 100% pop. ANO 2
3 (2017)	1º	30% da pop. ANO 2 + 100% da pop. ANO 3	70% da pop. ANO 1	30% da pop. ANO 1 + 70% da pop. ANO 2
	2º	–	–	100% da pop. ANO 1 + 100% pop. ANO 2 + 100% pop. ANO 3
4 (2018)	1º	30% da pop. ANO 3 + 100% da pop. ANO 4	70% da pop. ANO 2	100% da pop. ANO 1 + 30% da pop. ANO 2 + 70% da pop. ANO 3
	2º	–	–	100% da pop. ANO 1 + 100% pop. ANO 2 + 100% pop. ANO 3 + 100% da pop. ANO 4
5 (2019)	1º	30% da pop. ANO 4 + 100% da pop. ANO 5	30% da pop. ANO 1 + 70% da pop. ANO 3	70% da pop. ANO 1 + 100% da pop. ANO 2 + 30% da pop. ANO 3 + 70% da pop. ANO 4
	2º	–	–	100% da pop. ANO 1 + 100% pop. ANO 2 + 100% pop. ANO 3 + 100% da pop. ANO 4 + 100% da pop. ANO 5

A partir das porcentagens de pacientes apresentadas no Quadro 6 e da estimativa da população com TAB a ser tratada no SUS nos próximos 5 anos (Quadro 2), os números de pacientes que serão tratados semestralmente nos próximos 5 anos, nas fases de mania, depressão e manutenção do TAB, estão apresentados no quadro abaixo (Quadro 7):

Quadro 7: Número de pacientes a serem tratados semestralmente nos próximos 5 anos nas fases de mania, depressão e de manutenção do TAB

	Coorte de pacientes					Nº total de pacientes	
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5		
1º semestre	271.576 (MANIA)					271.576 (MANIA)	2015
2º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)					271.576 (MANUTENÇÃO)	
3º semestre	190.103 (MANUTENÇÃO) 81.473 (MANIA)	13.579 (MANIA)				95.052 (MANIA) 190.103 (MANUTENÇÃO)	2016
4º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)	13.579 (MANUTENÇÃO)				285.155 (MANUTENÇÃO)	
5º semestre	190.103 (DEPRESSÃO) 81.473 (MANUTENÇÃO)	9.505 (MANUTENÇÃO) 4.074 (MANIA)	14.258 (MANIA)			18.332 (MANIA) 90.978 (MANUTENÇÃO) 190.103 (DEPRESSÃO)	2017
6º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)	13.579 (MANUTENÇÃO)	14258 (MANUTENÇÃO)			299.413 (MANUTENÇÃO)	
7º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)	9.505 (DEPRESSÃO) 4.074 (MANUTENÇÃO)	9.980 (MANUTENÇÃO) 4.277 (MANIA)	14.971 (MANIA)		19.248 (MANIA) 285.630 (MANUTENÇÃO) 9.505 (DEPRESSÃO)	2018
8º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)	13.579 (MANUTENÇÃO)	14.258 (MANUTENÇÃO)	14.971 (MANUTENÇÃO)		314.384 (MANUTENÇÃO)	
9º semestre	81.473 (DEPRESSÃO) 190.103 (MANUTENÇÃO)	13.579 (MANUTENÇÃO)	9.980 (DEPRESSÃO) 4.277 (MANUTENÇÃO)	10.479 (MANUTENÇÃO) 4.491 (MANIA)	15.719 (MANIA)	20.210 (MANIA) 218.438 (MANUTENÇÃO) 91.453 (DEPRESSÃO)	2019
10º semestre	271.576 (MANUTENÇÃO)	13.579 (MANUTENÇÃO)	14.258 (MANUTENÇÃO)	14.971 (MANUTENÇÃO)	15.719 (MANUTENÇÃO)	330.103 (MANUTENÇÃO)	

A partir dos pressupostos descritos anteriormente, foram calculados os impactos orçamentários anuais, para os próximos 5 anos de tratamento do TAB com os medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona (Quadro 8):

Quadro 8: Resultados dos impactos orçamentários anuais para os próximos 5 anos de tratamento do TAB com os medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona			
ANO	SEMESTRE	MÍNIMO (menor dose)	MÁXIMO (maior dose)
1 (2015)	1º	R\$ 44.673.738	R\$ 131.571.332
	2º	R\$ 44.673.738	
	TOTAL	R\$ 89.347.476,22	R\$ 176.245.069,69
2 (2016)	1º	R\$ 44.609.899,14	R\$ 73.551.257,01
	2º	R\$ 44.609.899,14	
	TOTAL	R\$ 89.219.798,27	R\$ 118.161.156,14
3 (2017)	1º	R\$ 74.500.798,67	R\$ 169.952.014,39
	2º	R\$ 44.548.533,28	
	TOTAL	R\$ 119.049.331,95	R\$ 214.500.547,67
4 (2018)	1º	R\$ 45.912.407,94	R\$ 55.505.375,25
	2º	R\$ 44.489.839,30	
	TOTAL	R\$ 90.402.247,24	R\$ 99.995.214,55
5 (2019)	1º	R\$ 57.437.844,67	R\$ 101.941.187,16
	2º	R\$ 44.433.847,06	
	TOTAL	R\$ 101.871.691,72	R\$ 146.375.034,22

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com vistas a elaborar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde solicitou a incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona, para tratamento desta condição de saúde. Foram avaliadas as recomendações de algumas diretrizes internacionais para tratamento do TAB: diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁶⁰, da *British Association for Psychopharmacology*⁶¹, do grupo *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*⁶², do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)*^{63,64} e da *American Psychiatric Association*^{65,66}.

Os algoritmos de tratamento dos episódios agudos de mania e de depressão propostos pela SAS foram comparados com as recomendações gerais das cinco diretrizes avaliadas. Para facilitar essa comparação foram elaborados dois quadros (Quadros 9 e 10), nos quais as recomendações gerais das diretrizes internacionais correspondem às recomendações em comum que essas diretrizes apresentam.

Quadro 9: Comparação das recomendações da SAS com as recomendações de diretrizes internacionais – TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS AGUDOS DE MANIA		
LINHA DE TRATAMENTO	RECOMENDAÇÃO SAS	RECOMENDAÇÕES GERAIS DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS
1ª linha	Lítio + risperidona	Pacientes sem uso de medicamento: lítio OU valproato OU antipsicótico atípico (olanzapina, quetiapina ou risperidona) Pacientes em uso de medicamento: lítio/valproato + antipsicótico
2ª linha	Lítio/ácido valpróico + risperidona/olanzapina	Lítio/valproato + antipsicótico
3ª linha	Lítio/ácido valpróico/carbamazepina + risperidona/olanzapina/haloperidol	Carbamazepina + antipsicótico Lítio + valproato
4ª linha	Clozapina	Clozapina

Quadro 10: Comparação das recomendações da SAS com as recomendações de diretrizes internacionais – TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS AGUDOS DE DEPRESSÃO		
LINHA DE TRATAMENTO	RECOMENDAÇÃO SAS	RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS
1ª linha	Lítio	Lítio OU valproato OU quetiapina OU lamotrigina Depressão grave: lítio/valproato + ISRS
2ª linha	Quetiapina	ISRS*/venlafaxina + lítio/valproato/antipsicótico/lamotrigina
3ª linha	Lamotrigina	Lítio + lamotrigina
4ª linha	Olanzapina + fluoxetina OU lítio + fluoxetina OU ácido valpróico + fluoxetina	Olanzapina + fluoxetina

* ISRS: inibidor seletivo da recaptção de serotonina

Os algoritmos de tratamento enviados pela SAS estão de acordo com as recomendações das diretrizes internacionais avaliadas. Apesar das linhas de tratamento dos episódios agudos de depressão não corresponderem às das diretrizes internacionais, os medicamentos recomendados e a ordem de uso estão de acordo com essas diretrizes.

Os impactos orçamentários anuais, calculados para os próximos 5 anos de tratamento do TAB, com os medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona, estão apresentados no quadro abaixo (Quadro 11):

Quadro 11: Impacto orçamentário estimado para a incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar no SUS		
Ano	Valor mínimo (considerando a menor dose)	Valor máximo (considerando a maior dose)
2015	R\$ 89.347.476,22	R\$ 176.245.069,69
2016	R\$ 89.219.798,27	R\$ 118.161.156,14
2017	R\$ 119.049.331,95	R\$ 214.500.547,67
2018	R\$ 90.402.247,24	R\$ 99.995.214,55
2019	R\$ 101.871.691,72	R\$ 146.375.034,22

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 29ª reunião ordinária, realizada nos dias 1 e 2 de outubro de 2014, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação dos medicamentos clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona, para tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar.

8. REFERÊNCIAS

-
- ¹ Suppes T, Cosgrove VE. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate. 2014, Inc. All rights reserved. http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-clinical-features?source=see_link#H975366
- ² National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries. Bipolar Disorder. Last reviewed in February 2009. Disponível em: <http://cks.nice.org.uk/bipolar-disorder#!topicsummary>
- ³ Merikangas KR et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52.
- ⁴ Lima, M.S. de; Tassi, J.; Novo, I.P.; Mari, J.J. Epidemiologia do transtorno bipolar. *Rev. Psiqu. Clín.* 32, supl 1; 15-20, 2005.
- ⁵ Merikangas KR et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-251.
- ⁶ Dell'Aglio Jr., J.C.; Basso, LA; Argimon, IL; Arteché, A. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends Psychiatry Psychother.* [online]. 2013, vol.35, n.2, pp. 99-105. ISSN 2237-6089.
- ⁷ Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990. Citado por Bridle 2004.
- ⁸ Hirschfeld, RMA. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Second edition. American Psychiatric Association – APA Practice Guideline. Copyright 2010.
- ⁹ ANVISA. Lista de Medicamentos de Referência. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/95e50000436f3838ba7bfac9763a17cb/LISTA++A+DE+ME+D+REFER%C3%80NCIA+17-03-2014.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 28/04/2014.
- ¹⁰ Bula Leponex® (clozapina). Novartis Biociências S.A. CDS 07.02.2013.
- ¹¹ Bula Lamictal® comprimido dispersível (lamotrigina). GlaxoSmithkline Brasil Ltda. Bula aprovada pela ANVISA em 31/07/2013.
- ¹² Bula Zyprexa® (olanzapina). Eli Lilly do Brasil Ltda. Bula aprovada pela ANVISA em 11/01/2013.
- ¹³ Bula Seroquel® (hemifumarato de quetiapina). Astrazeneca do Brasil Ltda. Bula aprovada pela ANVISA em 12/08/2013.
- ¹⁴ Bula Risperdal® (risperidona). Janssen Cilag Farmacêutica Ltda.
- ¹⁵ McElroy SL et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(10):411-4.
- ¹⁶ Suppes T, et al. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry*. 1992 Aug 1;32(3):270-80.
- ¹⁷ Chang JS, et al. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):461-7.
- ¹⁸ Calabrese JR, et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry*. 1996;153(6):759-64.

-
- ¹⁹ Green AI, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):982-6.
- ²⁰ Meltzer HY, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
- ²¹ Suppes T, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1164-9.
- ²² Tiihonen J, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009. 22;374(9690):620-7.
- ²³ Bowden CL, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Apr;60(4):392-400.
- ²⁴ Calabrese JR, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003 Sep;64(9):1013-24.
- ²⁵ Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009 Jan;194(1):4-9.
- ²⁶ Smith LA, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):394-412.
- ²⁷ Beynon S, et al. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2009;23(5):574-91
- ²⁸ Smith LA, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007 Sep;9(6):551-60.
- ²⁹ Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):442-55.
- ³⁰ Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011 8;378(9799):1306-15.
- ³¹ Smith LA, et al. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):12-20.
- ³² Tohen M, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
- ³³ Brown EB, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(7):1025-33.

-
- ³⁴ Tohen M, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):247-56.
- ³⁵ Tohen M, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1263-71.
- ³⁶ Tohen M, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1281-90.
- ³⁷ Calabrese JR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1351-60.
- ³⁸ Thase ME, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.
- ³⁹ Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):769-82.
- ⁴⁰ Young AH et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):150-62.
- ⁴¹ McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):163-74.
- ⁴² Young AH et al. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(2):96-112.
- ⁴³ Weisler RH. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1452-64.
- ⁴⁴ Vieta E, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*. 2008 Aug;109(3):251-63.
- ⁴⁵ Suppes T et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry*. 2009 Apr;166(4):476-88.
- ⁴⁶ Rendell JM et al. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004043.
- ⁴⁷ Sachs GS et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1146-54.
- ⁴⁸ Yatham LN et al. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Feb;182:141-7.

-
- ⁴⁹ Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1715-9.
- ⁵⁰ Vieta E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Nov;22(11):825-35.
- ⁵¹ Macfadden W et al. Adjunctive long-acting risperidone in patients with bipolar disorder who relapse frequently and have active mood symptoms. *BMC Psychiatry* 2011. 11:171
- ⁵² Chue P, Chue J. The cost-effectiveness of risperidone long-acting injection in the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012 Jun;12(3):259-69.
- ⁵³ National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. Quick reference guide. Issue date: July 2006.
- ⁵⁴ Goodwin, GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23(4) (2009) 346–388.
- ⁵⁵ Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225–255.
- ⁵⁶ RANZCP. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Bipolar Disorder. Australian treatment guide for consumers and carers. June 2005. Available from: <http://www.ranzcp.org/>
- ⁵⁷ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004; 38:280–305.
- ⁵⁸ American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159:1–50
- ⁵⁹ Hirschfeld RMA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Available online at: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
- ⁶⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38. Developed by the National Collaborating Centre for Mental Health. Quick reference guide. Issue date: July 2006.
- ⁶¹ Goodwin, GM. Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23(4) (2009) 346–388.

⁶² Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225–255.

⁶³ RANZCP. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Bipolar Disorder. Australian treatment guide for consumers and carers. June 2005. Available from: <http://www.ranzcp.org/>

⁶⁴ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004; 38:280–305.

⁶⁵ American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159:1–50

⁶⁶ Hirschfeld RMA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Available online at: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.