

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo laudo médico e demais documentos apresentados, o requerente tem 60 anos (DN: 17/11/1960), reside no município de Mundo Novo, é portador de Esquizofrenia e Transtorno Afetivo Bipolar – TAB (CID10: F20.0 – Esquizofrenia paranoide; F31.7 – Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão). Solicita o medicamento Divalproato de Sódio 500mg (Depakote ER) 3 comprimidos/dia para o seu tratamento.

A **Esquizofrenia** e os denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, mas caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto sem prejuízo da capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos). Seu curso é variável, aproximadamente 30% dos casos apresentam recuperação completa ou quase completa, cerca de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e cerca de 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo.

Embora não se identifique qualquer sintoma patognomônico, existe uma hierarquia de sintomas. Para fins do diagnóstico de esquizofrenia, exige-se a presença de pelo menos uma das síndromes, sintomas ou sinais de um grupo de maior hierarquia, ou pelo menos dois dos sinais e sintomas de um grupo de menor hierarquia. Tais sintomas devem estar presentes na maior parte do tempo de um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias) e devem ter sido excluídos diagnósticos de transtornos de humor, transtornos atribuíveis à doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou outras drogas. É de importância especial para a confirmação do diagnóstico a ocorrência de uma perturbação das funções que dão à pessoa normal um senso de individualidade, de unicidade e de direção de si mesmo.

O paciente tem a sensação de que seus pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou partilhados por outros. Pode desenvolver delírios explicativos de que forças externas influenciam pensamentos e ações, de forma muitas vezes bizarras. Aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são conjugados com aspectos centrais. O paciente pode exibir um pensamento vago, elíptico e obscuro, acreditando que situações da vida cotidiana possuem um significado particular, em geral sinistro, relacionado unicamente com ele. Pode haver a sensação de interrupção do curso do pensamento e a sensação de que as ideias são retiradas por um agente exterior. O humor é caracteristicamente superficial ou incongruente, acompanhado, com frequência, de inércia, negativismo ou estupor.

As causas da esquizofrenia são ainda desconhecidas. O modelo de doença de maior aceitação é o da “vulnerabilidade versus estresse”, conceito que propõe que a presença de vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico, que inclui predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos.

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população (com variação de 0,6%-3%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados), não havendo evidência de diferença entre os sexos. No Brasil, foram encontradas prevalências de 0,3%-2,4% da população para psicose em geral em um estudo de 1992 realizado em três capitais brasileiras. Em São Paulo, em 2002, um estudo encontrou uma prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas. Em relação à carga global das doenças, esses transtornos são responsáveis por 1,1% dos AVAIs (anos de vida ajustados para incapacidade) e por 2,8% dos AVIs (anos de vida com incapacidade). No Rio Grande

do Sul, a esquizofrenia apareceu como o principal diagnóstico em internações hospitalares no ano de 2000, mas apresentou uma tendência a diminuição com a realização das reformas na assistência psiquiátrica realizadas na última década, chegando a cerca de 20%, em 2004. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013)**

O **Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)** é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania. É uma doença crônica que acarreta grande sofrimento, afetando negativamente a vida dos doentes em diversas áreas, em especial no trabalho, no lazer e nos relacionamentos interpessoais. O TAB resulta em prejuízo significativo e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Indivíduos com TAB também demonstram aumentos significativos na utilização de serviços de saúde ao longo da vida se comparados a pessoas sem outras doenças psiquiátricas.

A síndrome maníaca é um componente fundamental para o diagnóstico do TAB. Suas principais características são: exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora. Características associadas a essas são: aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquialia, irritabilidade, paranoia, hipersexualidade e impulsividade. A intensidade, o tipo e a cronicidade desses sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania.

Na hipomania, as alterações são mais moderadas e podem ou não resultar em sérios problemas para o indivíduo. Em episódios mais intensos, no entanto, elas comprometem profundamente a vida dos pacientes e de suas famílias.

Os episódios depressivos do TAB, em contraste direto com os episódios de mania, são geralmente caracterizados por uma lentificação ou diminuição de quase todos os aspectos de emoção e comportamento: velocidade de pensamento e fala, energia, sexualidade e capacidade de sentir prazer. Assim como nos episódios maníacos, a gravidade pode variar consideravelmente – de uma discreta lentificação física e mental, com quase nenhuma distorção cognitiva ou perceptiva, até quadros graves, com delírios e alucinações. A depressão associada ao TAB em nada se diferencia quanto à sintomatologia em relação a outros quadros depressivos. É a história prévia de um episódio maníaco ou hipomaníaco ao longo da vida que define o quadro depressivo como depressão bipolar.

Enquanto a característica definidora do TAB do tipo 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.

Uma das razões para a dificuldade em se diagnosticar o TAB é o fato de que a ocorrência de sintomas depressivos é maior do que a de sintomas maníacos ou hipomaníacos durante o curso da doença, que frequentemente tem início com um episódio depressivo. Além disso, os pacientes tendem a buscar tratamento para sintomas depressivos com maior frequência do que para sintomas maníacos ou hipomaníacos, que muitas vezes não são prontamente reconhecidos.

O TAB é a quarta maior causa de prejuízo funcional entre os transtornos neuropsiquiátricos, sendo superado apenas por depressões unipolares, transtornos associados ao uso de álcool e a esquizofrenia. É responsável por 7% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidades relacionadas a doenças neuropsiquiátricas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

Estimativas de prevalência do TAB são consistentes em diferentes culturas e grupos étnicos, variando entre 0,4% e 1,6% em adultos. Estimativas mais recentes, que incluem o espectro mais amplo da doença, sugerem prevalências entre 4% e 5% da população geral, em estudos realizados nos Estados Unidos e nos Países Baixos. No Brasil, um estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005 encontrou uma prevalência ao longo da vida de 0,9%. Uma meta-análise publicada em 2015, que inclui 25 estudos de diferentes países, indica uma prevalência ao longo da vida de 1,06% para o TAB do tipo I.

Existe um risco consideravelmente aumentado de suicídio entre pessoas com TAB: é de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral, sendo que de 25% a 60% dos pacientes tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, e de 4% a 19% morrem por suicídio. O tratamento de manutenção em longo prazo reduz o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a

importância do tratamento.

A idade média de surgimento do TAB encontra-se entre 17 e 21 anos, emergindo, portanto, nos anos formativos da vida de um indivíduo, o que causa impacto em seu desenvolvimento cognitivo e emocional e leva a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras, que podem ter repercussões para a vida toda. O foco do tratamento deve, portanto, envolver essas questões e procurar atingir melhorias em curto e longo prazo, a fim de diminuir o impacto da doença.

Diferentemente do que se acreditava décadas atrás, pacientes com TAB apresentam um prejuízo cognitivo não apenas em episódios de mania ou de depressão, mas também durante os períodos de eutimia (humor normal, adequado às circunstâncias ambientais). Devido às características de cronicidade e recorrência, evidências indicam que o TAB está associado a uma progressiva deterioração funcional e cognitiva, sendo possível diferenciar estágios precoces e tardios do transtorno. Nesse sentido, fatores relacionados a um prognóstico pior seriam: maior número de estressores vitais (traumas, perdas, estresse grave), maior número de episódios de alterações de humor, maior uso de substâncias psicoativas, atraso do início do tratamento específico, pior adesão ao tratamento e maior número de comorbidades clínicas e psiquiátricas.

A identificação precoce do transtorno e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

A Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) não classifica o TAB da mesma forma que o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), que é o sistema diagnóstico mais atual e mais utilizado. Apesar das altas prevalências e da relevância clínica do TAB do tipo II e dos demais transtornos relacionados, a evidência clínica específica para o seu tratamento ainda é limitada. Devido à maior disponibilidade de evidência clínica relacionada ao tratamento do TAB do tipo I, o presente Protocolo contempla apenas esse diagnóstico e tratamento. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, Portaria SAS/MS nº 315 de 30/03/2016)**

## **II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;**

Este Protocolo não utiliza as expressões comumente empregadas para a classificação dos antipsicóticos, como tipicidade (típicos e atípicos) ou período de síntese (primeira e segunda gerações). Essa classificação tornou-se obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem um grupo heterogêneo de medicamentos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos distintos entre si, razão pela qual os medicamentos serão citados nominalmente. Na escolha do tratamento, devem ser considerados os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e o risco-benefício.

Existe ampla evidência de que o uso de antipsicóticos é superior a seu não uso. Sabe-se também que intervenções não farmacológicas igualmente potencializam o tratamento medicamentoso - seja a eletroconvulsoterapia (ECT) seja a estimulação magnética transcraniana (EMT), como opção de tratamento para alucinações auditivas refratárias aos medicamentos - ou tratamentos psicossociais, que incluem terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar sistêmica. Entretanto, o tratamento da esquizofrenia neste Protocolo refere-se apenas à terapia medicamentosa.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Foram revisados estudos que avaliaram os seguintes medicamentos de ação não antipsicótica no tratamento da Esquizofrenia: valproato, carbamazepina, lítio, estrogênio, antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina, antidepressivos em geral, benzodiazepínicos, ácidos graxos poli-insaturados, L-Dopa, *Gingko biloba*, inibidores da colinesterase, fármacos glutamatérgicos, nicotina, testosterona, ácido eicosapentaenoico, anti-inflamatórios não esteroides, antagonistas alfa-2 e moduladores do receptor NMDA. Não foram encontradas evidências que corroborem a inclusão

desses medicamentos neste Protocolo. Não foram incluídos estudos de medicamentos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil (zotepina, loxapina, sertindol, iloperidona, molindona, fluspirilene, benperidol, flupentixol, perfenazina, bromperidol e perazine).

Na última década do século vinte e na primeira do atual século, realizou-se um debate amplo sobre a superioridade de novos componentes que culminou com um consenso de que todos os medicamentos possuem potência semelhante para a maioria dos pacientes, com exceção de clozapina. O mesmo restou evidenciado para populações especiais, como crianças e adolescentes ou idosos, e para prescrições especiais, com o uso combinado de mais de um antipsicótico.

Para avaliação do benefício individual de cada fármaco, foram revisadas metanálises com comparações contra placebo ou entre si dos seguintes medicamentos: levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, aripiprazol, zuclopentixol, olanzapina, pipotiazina, amisulprida, quetiapina, paliperidona, ziprasidona, risperidona, penfluridol, clozapina e sulpirida. Apenas uma meta-análise avaliou mais de um medicamento contra placebo ou entre si.

As evidências não demonstraram superioridade, no tratamento da esquizofrenia de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida. A pipotiazina pertence ao mesmo grupo farmacológico do haloperidol, não se evidenciando vantagem de sua utilização em relação ao haloperidol. Como medicamento depot, a flufenazina surge apenas como alternativa à utilização do haloperidol por pertencer a um grupo farmacológico diferente. A risperidona depot também não tem evidências que justifiquem sua inclusão neste Protocolo. O aripiprazol é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral e, nos casos de esquizofrenia refratária, também não demonstrou superioridade em relação aos demais para justificar aqui sua inclusão.

A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade. Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios aos pacientes. A lamotrigina foi recentemente avaliada em pacientes refratários a clozapina, sendo que sua inclusão ainda não pode ser recomendada neste Protocolo devido à necessidade de maiores evidências.

Em resumo, a análise das evidências dos diferentes tratamentos para esquizofrenia demonstra não haver diferença de eficácia entre eles. Todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência, dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que preencham os critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale - BPRS), uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico deverá ser feita.

Caso haja intolerância por efeitos extrapiramidais, estarão indicados, após ajuste de dose, biperideno ou propranolol. No caso de persistência dos efeitos mesmo depois dessa alternativa, estará indicada a substituição por outro antipsicótico com menor perfil de efeitos extrapiramidais, como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Recomenda-se a avaliação dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson – Angus Rating Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale e Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Os sintomas extrapiramidais motores devem descrever a ocorrência de pelo menos um dos seguintes grupos: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia). Devem também ter ocorrido nos três primeiros meses de tratamento, normalmente nas primeiras semanas.

No caso de a intolerância a risperidona dever-se ao aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/ml nas mulheres e acima de 20 ng/ml nos homens) acompanhado ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido, já haverá indicação de uso de outro antipsicótico. O risco-benefício da troca do antipsicótico deverá ser avaliado pelo médico clínico responsável juntamente com o paciente.

A clozapina poderá ser considerada em caso de refratariedade a pelo menos 2 medicamentos utilizados por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS. Também pode ser utilizada em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa, mesmo antes de se completarem 6 semanas ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala.

Caso haja intolerância a clozapina por agranulocitose, após sua indicação por refratariedade, a troca poderá ser por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente as que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais. Na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos medicamentos acima, será indicado um medicamento de depósito, o decanoato de haloperidol. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013)**

O **TAB** é uma doença crônica caracterizada por episódios de agudização e períodos de remissão. De forma geral, seu tratamento requer um planejamento de longo prazo. No entanto, antes de se estabelecer uma conduta de longo prazo, o primeiro passo é o tratamento medicamentoso de um episódio agudo (maníaco ou depressivo), com o objetivo de se atingir a remissão dos sintomas de humor. O segundo passo envolve o tratamento de manutenção, com a finalidade de prevenir a recorrência de novos episódios.

A farmacoterapia ainda é a principal modalidade terapêutica. Porém, uma boa aliança terapêutica, com a formação do vínculo equipe de saúde-paciente, é essencial para manter o paciente engajado no tratamento, evitando um dos principais fatores de deterioração, que é o abandono do tratamento. De forma geral, abordagens psicológicas são baseadas na evidência de que estressores psicossociais estão associados com recorrência e piora sintomática.

Existe evidência clínica significativa de eficácia e segurança para o uso da eletroconvulsoterapia (ECT) no tratamento do TAB, porém sem base em estudos comparativos.

#### Tratamento da Mania

Certos princípios gerais devem ser seguidos no tratamento do episódio maníaco. O paciente deve ser imediatamente avaliado quanto ao risco de comportamento agressivo, suicídio, grau de insight (discernimento quanto ao seu transtorno) e capacidade de aderir ao tratamento. Uma avaliação clínica deve ser realizada para analisar a possibilidade de mania secundária a uma condição clínica geral (ex: distúrbio tireoidiano, esclerose múltipla, HIV, lesões corticais e subcorticais) ou uso de substâncias (drogas ilícitas, medicamentos como L-dopa e corticosteroides). Antidepressivos, assim como outros medicamentos que podem estar precipitando sintomas maníacos, devem ser suspensos.

Considerando-se que o carbonato de lítio é o medicamento mais bem validado no tratamento do TAB, tanto no tratamento de episódios agudos de humor como na prevenção de novos episódios, além de ser o único que demonstra redução de suicidalidade e mortalidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor, seu uso é recomendado como primeira escolha entre as opções de estabilizadores de humor.

A olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona são efetivos na redução dos sintomas maníacos. Entre os demais antipsicóticos, o único que se mostrou eficaz e bem tolerado é o haloperidol. Uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e quetiapina. Portanto, a risperidona é recomendada como primeira escolha entre as opções de antipsicóticos. Outros antipsicóticos mais recentes que também apresentam evidência de eficácia no tratamento da mania, como o aripiprazol, a ziprasidona, a asenapina e a paliperidona, não foram incluídos neste Protocolo por não terem apresentado superioridade em relação à eficácia e terem custo mais elevado em relação a outros medicamentos até o momento.

No entanto, a conduta terapêutica medicamentosa mais eficaz para a mania é a associação de um estabilizador de humor [carbonato de lítio, ácido valproico ou carbamazepina] com um

antipsicótico. Essa combinação demonstrou-se mais eficaz do que a monoterapia com um estabilizador de humor. Dessa forma, a combinação de carbonato de lítio com risperidona é indicada em nível 1 no tratamento do episódio de mania, devendo-se alterar essa combinação de acordo com a adequação da resposta terapêutica (melhora dos sintomas, conforme avaliação clínica), a tolerabilidade ou a contraindicação ao uso de um determinado fármaco, de acordo com o esquema apresentado no Quadro 1.

A clozapina é o antipsicótico com melhor evidência de eficácia no tratamento da esquizofrenia refratária, sendo associada à melhora de cognição, funcionalidade e qualidade de vida. No transtorno bipolar, no entanto, apenas dois ensaios clínicos randomizados, ambos sem cegamento, mostraram a eficácia desse medicamento. Por outro lado, diferentes revisões concluíram que a clozapina é eficaz e bem tolerada em transtornos de humor graves, com reduções significativas de sintomas de humor e taxas de re-hospitalização em estudos observacionais, sendo, assim, indicada em monoterapia ou em combinação como opção para pacientes com refratariedade a outros medicamentos.

Diretrizes para o Tratamento do Episódio Maníaco:

- Objetivo primário: remissão de sintomas maníacos.
- Tempo de tratamento da fase aguda: 8 a 24 semanas.
- Escolha dos fármacos:
  - O tratamento do episódio maníaco deve ser feito preferencialmente com a combinação de um estabilizador de humor com um antipsicótico. No entanto, o tratamento em monoterapia tanto com um antipsicótico quanto com um estabilizador pode ser considerado em casos de contraindicações que dificultem essa combinação.
  - A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 1; no entanto, deve ser considerado o histórico de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente. A exceção é a clozapina, que deve ser prescrita apenas após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações de estabilizador mais antipsicótico.
  - Deve-se avaliar a resposta ao tratamento em até 2 semanas, com o tratamento combinado (estabilizador mais antipsicótico) em dose adequada, antes de troca de medicamento. Em caso de ausência de resposta ou intolerância terapêutica, deve ser avaliado qual fármaco que pode ser trocado, sem que necessariamente tenham de ser trocados ambos os fármacos da combinação (por exemplo, em caso de ausência de resposta com a combinação lítio e risperidona, é possível trocar a risperidona pela olanzapina, mantendo o lítio, ou trocar o lítio pelo ácido valproico, mantendo a risperidona, de acordo com o melhor julgamento clínico).

	Estabilizador	Antipsicótico
Nível 1	carbonato de lítio	risperidona
Nível 2	ácido valproico	olanzapina
Nível 3	carbamazepina	haloperidol ou quetiapina
Nível 4		clozapina

QUADRO 1 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco

- Controle emergencial da agitação:  
O paciente agudamente maníaco pode apresentar um estado grave de agitação.

Antipsicóticos são os medicamentos mais indicados nessa situação. A necessidade de controle rápido da agitação e do comportamento agressivo, assim como a capacidade do paciente de cooperar, são fatores que influenciam a escolha do método de administração do medicamento. Sempre que possível, medicamentos por via oral devem ser oferecidos primeiramente, pois evidências sugerem que medicamentos orais podem ser tão eficazes quanto agentes intramusculares (41). Injeções intramusculares oferecem uma alternativa quando a via oral não pode ser utilizada. Deve-se ter cautela no controle da agitação em populações especiais, como em idosos, pacientes em condições clínicas instáveis ou pacientes intoxicados por substâncias. Nesses casos, doses menores, intervalos maiores e monitoração mais rigorosa dos sinais vitais são necessários.

#### Tratamento da depressão bipolar

Poucos medicamentos demonstram eficácia e tolerabilidade aceitáveis para os sintomas depressivos do TAB. Apenas o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha. Por ser amplamente utilizado na prática clínica e difundido como padrão-ouro para o tratamento do TAB em todas as suas fases, o carbonato de lítio é indicado como nível 1 também no tratamento do episódio depressivo bipolar. O segundo medicamento com melhor nível de evidência é a quetiapina.

A lamotrigina é um fármaco antiepilético com comprovada eficácia no tratamento da depressão bipolar e no tratamento de manutenção do TAB, e tem sido utilizado no tratamento medicamentoso do TAB para o tratamento da depressão bipolar, da mesma forma que o lítio e a quetiapina.

O uso de antidepressivos – inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia. Assim, entre os antidepressivos ISRS, o agente dessa classe recomendado neste Protocolo é a fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico.

#### Diretrizes para o Tratamento da Depressão Bipolar:

- Objetivo primário: remissão de sintomas depressivos.
- Tempo de tratamento: 8 a 24 semanas.
- Escolha dos fármacos:
  - O tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio, quetiapina e lamotrigina.
  - A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro 2, mas deve-se considerar a história de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente.
  - A avaliação da resposta clínica, feita pela monitorização da melhora dos sintomas depressivos, deve ser feita em até 4 a 6 semanas, antes da troca por outro fármaco.

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

QUADRO 2 - Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo

Tratamento de manutenção

O tratamento de manutenção deve ser feito após a melhora dos sintomas dos episódios agudos e é uma continuação direta do tratamento desses episódios. O tempo específico para que o tratamento passe a ser chamado de manutenção varia consideravelmente de paciente para paciente. O objetivo do tratamento de manutenção é a prevenção de novos episódios de humor com o uso de medicamentos em longo prazo. Nessa fase, medicamentos antidepressivos devem ser gradativamente suspensos sempre que possível. Idealmente, o tratamento com monoterapia deve ser buscado na manutenção, mas dificilmente é atingido na prática, pois muitos pacientes necessitam de tratamento combinado.

O carbonato de lítio, que permaneceu por mais de duas décadas como o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TAB, ainda é o estabilizador de humor recomendado como primeira escolha no tratamento de manutenção desse transtorno. No entanto, de forma geral, deve-se manter durante o tratamento de manutenção o medicamento que foi eficaz no tratamento do episódio agudo.

São medicamentos com comprovada eficácia no tratamento de manutenção: carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina e clozapina. Caso o paciente tenha melhorado com o uso de haloperidol, este medicamento pode ser continuado na fase de manutenção.

A lamotrigina tem eficácia limitada, pois previne apenas recidivas depressivas, não tendo benefício na prevenção de mania; assim, deve sempre estar associada a outro agente com eficácia comprovada na prevenção de episódios maníacos durante o tratamento de manutenção.

Assim como no tratamento do episódio maníaco, a clozapina é indicada após a falha terapêutica de no mínimo duas combinações diferentes de estabilizadores de humor e antipsicóticos.

Diretrizes para o Tratamento de Manutenção:

- Objetivo primário: prevenção de novos episódios de humor.
- Tempo de tratamento: não pode ser previamente determinado.
  - De forma a minimizar efeitos adversos e facilitar a adesão, é prudente reduzir o número de medicamentos sempre que possível na fase de manutenção. No entanto, é importante reconhecer que a monoterapia pode ser insuficiente para a prevenção de novos episódios em muitos pacientes. Na manutenção, a história prévia de estabilidade com o uso de monoterapia com carbonato de lítio ou ácido valproico deve servir como referência na hora de suspender outros medicamentos.
  - Quanto ao uso de antidepressivos no tratamento de manutenção, exceto no caso de pacientes com história de inúmeras recorrências de episódios depressivos, deve-se sempre procurar reduzir a dose de antidepressivos após 6-8 semanas de remissão dos sintomas e suspender o uso sempre que possível.
- Escolha dos fármacos: o(s) fármaco(s) utilizado(s) no tratamento de manutenção deve(m) ser o(s) mesmo(s) que apresentou(aram) eficácia no tratamento do episódio agudo. Deve-se ajustar as doses de acordo com a tolerabilidade durante o tratamento de longo prazo. **(Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, Portaria SAS/MS nº 315 de 30/03/2016)**

Segundo laudo médico o requerente fez uso valproato de sódio, mas não obteve bom controle comportamental e mental.

**III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O Depakote (nome comercial) Divalproato de Sódio (princípio ativo) é um agente



anticonvulsivante não relacionado quimicamente com outras drogas empregadas no tratamento de distúrbios convulsivos. Não apresenta nitrogênio ou moléculas aromáticas características de outras drogas anticonvulsivantes. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro, pela inibição da GABA-transaminase. Sua ação sobre a membrana neuronal é desconhecida. É indicado como monoterápico em quadros de ausência simples e complexa e convulsões febris. Está indicado em esquemas terapêuticos associados nos casos de ausência complexa (ou atípica) mioclônica, espasmos infantis (síndrome de West) e crises acinéticas. Terapêutica adjuvante pode ser instituída nos casos de crises tônico-clônica (grande mal), crises focais com sintomatologia elementar e complexa, crises focais com generalização secundária e formas mistas. As reações adversas incluem: dor torácica, inflamação, astenia, febre, dor lombar, mal-estar, calafrios, dor e rigidez no pescoço, edema de face e periférico, náusea, vômito, indigestão, dor gástrica, diarreia, dispepsia, cólica e dor abdominal, flatulência, hematêmese, eructação, abscesso periodontal, incontinência fecal, glossite, estomatite, boca seca, gastroenterite, constipação, vasodilatação, taquicardia, bradicardia, hipotensão postural, hipertensão, hipotensão, palpitações, vasculite cutânea, sintomas de gripe, infecções, sinusite, aumento da tosse, pneumonia, epistaxe, bronquite, rinite, faringite, dispneia, efeitos sedativos, alucinações, ataxia, cefaleia, diplopia, ambliopia, asterixe, escotomas, disartria, vertigem, ansiedade, confusão, alterações na fala, andar anormal, incoordenação motora, nistagmo, zumbidos, amnésia, confusão, hiperestesia, hipertonia, parestesia, hipocinesia, discinesia tardia, reflexos aumentados, agitação, reação catatônica.

O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Inexiste na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações, e o divalproato não está incluído neste Protocolo. **(PCDT da Epilepsia, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 de 21/06/2018).**

Estudo realizado por Thomas et al., 2000 no qual realizou uma revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes que estavam tomando divalproato e tinham mudado para o ácido valproico, concluiu que o ácido valproico e divalproato de sódio parecem ter eficácia equivalente no tratamento de pacientes hospitalizados, cronicamente psicóticos. Surpreendentemente, ao contrário da literatura, o perfil de efeitos colaterais do ácido valproico não mostrou ser clinicamente significativamente, pois as taxas de descontinuação nos dois grupos foram semelhantes. Os resultados deste estudo sugerem que o ácido valproico é um agente adequado, pois possui um custo menor que o divalproato de sódio e produz um resultado similar do tratamento. Os comprimidos representam uma das principais formas de administração de medicamentos pela via oral para o tratamento de diversas patologias, e a liberação dos princípios ativos contidos nesses comprimidos pode ocorrer de forma convencional ou de forma controlada.

#### **IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

O Divalproato de Sódio (anticonvulsivante) está registrado na ANVISA.

#### **V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

#### **VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

O paciente está sendo atendido por médico particular/convênio médico.

#### **VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer**

**esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

O Divalproato de Sódio não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS, bem como não foi avaliado pela CONITEC.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

O Divalproato de Sódio não está padronizado, portanto não é possível indicar ente público responsável, segundo as normas do SUS.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

A Política Nacional de Saúde Mental, apoiada na lei 10.216/02, busca consolidar um modelo de atenção à saúde mental aberto e de base comunitária, com uma rede de serviços e equipamentos variados tais como os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), os Serviços Residenciais Terapêuticos (SRT), os Centros de Convivência e Cultura e os leitos de atenção integral (em Hospitais Gerais, nos CAPS III). De acordo com a Portaria GM/nº 943 de 22/08/2000, os recursos financeiros federais destinados ao Programa de Aquisição de Medicamentos Essenciais para a Área de Saúde Mental, do Estado de Mato Grosso do Sul, são repassados aos Fundos Municipais de Saúde, dos municípios. Vale salientar que o CAPS é um serviço comunitário que foi criado com o intuito de cuidar de pessoas que sofrem com transtornos mentais, em especial os transtornos severos e persistentes, no seu território de abrangência. Devem obedecer a alguns princípios básicos dentre os quais se responsabilizarem pelo acolhimento de 100% da demanda dos portadores de transtornos severos de seu território.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Esquizofrenia, Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013, que oferece Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina aos pacientes cadastrados.

O PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, Portaria SAS/MS nº 315 de 30/03/2016, oferece os medicamentos Carbonato de Lítio, Ácido Valproico, Carbamazepina, Lamotrigina, Risperidona, Olanzapina, Haloperidol, Quetiapina, Clozapina, Fluoxetina.

A RENAME 2020 tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos antidepressivos (Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Fluoxetina), anticonvulsivantes (Ácido Valproico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital), ansiolíticos (Clonazepam solução oral, Diazepam), antipsicóticos (Clorpromazina, Haloperidol, Haloperidol Decanoato), estabilizador do humor (Carbonato de Lítio).

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

O Divalproato de Sódio tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- DEPAKOTE (ABBOTT S DO BRASIL) 500 MG COMPRIMIDO REVESTIDO LIBERAÇÃO PROLONGADA X 60. PF: R\$ 175,53, PMC: R\$ 242,66, PMVG: R\$ 137,74.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular.

Considerando que Divalproato de Sódio não está padronizado na RENAME 2020.

Considerando o PCDT da Esquizofrenia, Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013, que

oferece Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina, sendo que o paciente está cadastrado e vem recebendo olanzapina (28/10/2021).

Considerando o PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, Portaria SAS/MS nº 315 de 30/03/2016, que oferece Carbonato de Lítio, Ácido Valproico, Carbamazepina, Lamotrigina, Risperidona, Olanzapina, Haloperidol, Quetiapina, Clozapina, Fluoxetina, sendo que o paciente não está cadastrado neste PCDT.

Considerando que a RENAME 2020 tem padronizado no CBAF medicamentos antidepressivos (Amitriptilina, Clomipramina, Nortriptilina, Fluoxetina), anticonvulsivantes (Ácido Valproico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital), ansiolíticos (Clonazepam solução oral, Diazepam), antipsicóticos (Clorpromazina, Haloperidol, Haloperidol Decanoato), estabilizador do humor (Carbonato de Lítio), antiagregante plaquetário (Ácido Acetilsalicílico), anticoagulante oral (Varfarina).

Considerando as evidências científicas indicadas no item III e as opções de medicamentos disponibilizadas pelo SUS.

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Divalproato de Sódio.