

Data: 14/06/2013

NT 95/2013

Solicitante: Ilma Dra Regina Célia Silva Neves

Juiza de Direito

– Juizado Fazenda Pública de Itaúna (MG)

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Nº do processo: 0338.13.002.048-4

TEMA: Quetiapina e Lamotrigina no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar e do Transtorno Obsessivo Compulsivo

SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	3
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	3
1.2. CONCLUSÕES	3
2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO	4
2.1 PERGUNTA ESTRUTURADA	4
2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO	4
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	7
3.1. LAMOTRIGINA	7
3.2 QUETIAPINA	7
4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA	8
5. CONCLUSÕES	9
6. REFERÊNCIAS.....	9

INFORMAÇÕES ENCAMINHADAS

“Considerando que em convênio realizado entre do Tribunal de Justiça e o Estado de Minas Gerais, foi firmado protocolo com a FUNDEP, para subsidiar auxílio aos magistrados no exame decisões liminares nas demandas de saúde pública, solicito a V.Sa. a emissão de nota técnica em relação à ação proposta neste juízo, conforme breve relatório abaixo:

W.N.F. propôs ação de obrigação de fazer c/c pedido de tutela antecipada em face do MUNICÍPIO DE ITAÚNA bem como contra o ESTADO DE MINAS GERAIS, autos de nº 0338.13.002.048-4, a fim de que este, proceda ao fornecimento dos medicamentos, QUETIAPINA, 200mg e LAMOTRIGINA, 100mg tendo em vista que o suplicante se encontra em tratamento médico psiquiátrico por ser portador de transtorno bipolar de humor associado a transtorno obsessivo compulsivo. Devido a tais doenças, o suplicante teve impedido de ter uma vida acadêmica e profissional normal. Afirma estar desempregado e sem condições para custear os medicamentos necessários.

Consta ainda no relatório médico acostados aos autos, que foram tentados vários medicamentos anteriores aos que a parte autora pleiteia através desta demanda, porém, não obteve resultado satisfatório.

Ademais, esclarece o autor em sua inicial, que se encontra desempregado, não podendo arcar com a compra dos referidos medicamentos, e, consoante a negativa do MUNICÍPIO DE ITAÚNA, deixa claro que tais fármacos são fornecidos pela Secretaria de Saúde do Estado apenas para os pacientes com diagnósticos de esquizofrenia e epilepsia, o que não é o caso.

Assim, no aguardo das informações, hei por bem fixar o prazo de 48 (quarenta e oito horas) para resposta.

Desde já, consigno que encaminho cópia integral dos referidos autos.”

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Tratamento farmacológico com a associação Quetiapina (600mg/dia) e Lamotrigina (200mg/dia) de paciente portador de transtorno afetivo bipolar com episódios mistos associado a transtorno obsessivo compulsivo. Relato de várias tentativas anteriores de tratamento sem sucesso, sem especificar quais foram os tratamentos usados previamente.

1.2. CONCLUSÃO

- Não foi encontrada, na literatura, indicação para associação da Lamotrigina e Quetiapina no tratamento de transtorno bipolar.
 - A Lamotrigina não é liberada pela ANVISA para o tratamento de transtorno bipolar do humor.
 - A Quetiapina é liberada pela ANVISA apenas para o tratamento de episódios agudos de mania ou depressão, mas não para o tratamento de manutenção.
 - Para definir a melhor indicação terapêutica é necessário esclarecer o propósito do tratamento: se é o tratamento de um episódio agudo ou tratamento de manutenção.
 - O SUS disponibiliza vários medicamentos cuja indicação antecede a da Quetiapina ou da Lamotrigina, entre eles: Carbonato de lítio, Valproato de Sódio, Haloperidol, Clorpromazina, Fluoxetina, Clomipramina.
 - O uso de Lamotrigina ou de Quetiapina no transtorno bipolar do humor se justifica apenas quando vários outros tratamentos, seja em monoterapia, seja em associação, já foram usados sem sucesso.
-
- O tratamento farmacológico do TOC é feito com um antidepressivo, sendo que a escolha inicial é um Inibidor Seletivo da Recapitação as Serotonina (ISRS) como a fluoxetina, medicamento disponibilizado pelo SUS, ou a Clomipramina, também disponibilizada pelo SUS.
 - Não há referência ao uso de antidepressivo no tratamento do solicitante.
 - Para tratamento do TOC um antipsicótico pode ser associado ao antidepressivo quando necessário. Neste caso, o Haloperidol, antipsicótico tradicional disponibilizado pelo SUS, tem demonstrado eficácia superior a Quetiapina, medicamento solicitado no processo.
 - Não existe indicação para o uso da Lamotrigina no tratamento do TOC.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA ESTRUTURADA

Intervenção: Quetiapina e Lamotrigina

População: Portador de Transtorno Afetivo Bipolar associado a Transtorno Obsessivo Compulsivo

Comparação: Tratamento com medicamentos disponibilizados pelo SUS :Lítio, Valproato de Sódio, Antipsicóticos Tradicionais, Antidepressivos

Desfecho: Indicação clínica e eficácia terapêutica

2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO

O **Transtorno Afetivo Bipolar**, denominado originalmente de Psicose Maníaco-Depressiva, é uma doença psiquiátrica caracterizada por episódios repetidos de mania, de depressão ou mistos. Ou seja, para diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar o paciente deve ter apresentado um ou mais episódios de depressão e, no mínimo, um episódio de mania.

A depressão se caracteriza por uma multiplicidade de sintomas afetivos, instintivos, neurovegetativos, ideativos e cognitivos, relativos à autoavaliação,, à psicomotricidade, à vontade, estando ou não presentes sintomas psicóticos como delírios e alucinações. Dentre estes sintomas, destaca-se o rebaixamento do humor (tristeza persistente), diminuição da energia e da atividade.

A euforia ou alegria patológica e a elevação do humor com aumento mórbido da energia, a aceleração das funções psíquicas (taquipsiquismo) com exarcebamento das atividades constituem a base da mania, que pode se manifestar como agitação psicomotora, exaltação, loquacidade, arrogância, irritabilidade, desinibição social e/ou sexual. Também na mania podem ou não estar presentes sintomas psicóticos como delírios e alucinações.

A frequência dos episódios e o padrão das remissões e recaídas são variáveis. Contudo, caracteristicamente a recuperação entre os episódios agudos da doença é praticamente completa.

O tratamento do Transtorno Bipolar possui três vertentes:

- 1º- tratamento dos episódios agudos de mania ou hipomania
- 2º- tratamento dos episódios agudos de depressão
- 3º- tratamento de manutenção.

O objetivo do tratamento dos episódios agudos é a remissão dos sintomas afetivos (depressão ou exaltação do humor) e a melhora geral do quadro psíquico do paciente de tal forma que persistam no máximo dois sintomas de intensidade leve. O primeiro passo no tratamento das crises agudas é verificar a adesão ao tratamento: muito comumente as recaídas são consequentes a abandono do tratamento de manutenção. Recomenda-se em seguida otimizar as doses dos medicamentos que vinham sendo usados na terapia de manutenção.

O **tratamento** de primeira linha **dos episódios agudos de mania** é o Carbonato de lítio, o mais antigo fármaco no tratamento do transtorno bipolar, mais bem estudado e com eficácia mais vastamente comprovada. O Carbonato de lítio está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo disponibilizado pelo SUS pelas secretarias municipais e estaduais de saúde. O Carbonato de Lítio encontra-se contraindicado em pacientes com problemas tireoideanos. Uma segunda opção no tratamento da mania aguda, por ter um maior efeito sedativo e um início de ação mais rápido é o Valproato de Sódio, também incluído na RENAME. O insuficiência hepática é uma das principais contra-indicações ao uso do Valproato . Caso não haja resposta ao lítio ou ao Valproato isoladamente usados por no mínimo 6 semanas consecutivas em dose máxima terapêutica, está indicado a associação com um antipsicótico (Haloperidol, Clorpromazina, Risperidona, Quetiapina ou Olanzapina) como terapia adjuntiva. O Haloperidol e a Clorpromazina estão incluídas no RENAME, sendo, portanto, disponibilizados pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde. Ressalta-se que não existe diferença significativa comprovada pela literatura científica entre os vários antipsicóticos usados. Assim sendo, são usados critérios subjetivos na escolha, dentre eles o custo e acessibilidade do medicamento. Os benzodiazepínicos podem também ser usados como tratamento de apoio nas crises agudas de mania no tratamento da insônia, ansiedade e agitação associadas, mas por um período não superior a 4 semanas consecutivas. O SUS disponibiliza dois benzodiazepínicos, o Diazepan e o Clonazepan.

Episódios graves de mania, episódios mistos e ciclagem rápida usualmente não respondem a tratamento com monoterapia. Assim sendo recomenda-se a associação lítio e antipsicótico ou valproato e antipsicótico. A primeira combinação recomendada é o lítio com o Haloperidol. Caso não seja efetiva, recomenda-se substituir o lítio pelo Valproato e em seguida, se necessário, substituir o Haloperidol pela Clorpromazina ou por um antipsicótico atípico como, por exemplo, a Quetiapina.

No **tratamento dos episódios agudos de depressão** recomenda-se: antidepressivos , lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos. Como no tratamento dos episódios depressivos em geral, os antidepressivos de primeira linha no tratamento dos episódios depressivos do transtorno bipolar são os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), destacando-se entre eles a Fluoxetina , medicamento incluído no RENAME e disponibilizado pelo SUS. No caso de refratariedade ao uso de um primeiro ISRS, recomenda-se o tratamento com um outro ISRS. Uma vez verificado a refratariedade ao uso de ISRS, pode ser usado um Antidepressivo Tricíclico (Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina) ou um antidepressivo de outro grupo farmacológico. Os antidepressivos em monoterapia devem ser usados com cautela nestes casos em função do risco de uma viragem maníaca (o paciente pode passar rapidamente de um episódio depressivo para um episódio maníaco). O lítio é indicado com reservas no tratamento de episódios depressivos em função de sua eficácia reduzida e a demora no efeito terapêutico nestes casos. Recomenda-se seu uso nos casos de pacientes que faziam uso do lítio durante a terapia de manutenção e associados a um antidepressivo. Anticonvulsivantes como o Valproato de Sódio e a Lamotrigina e antipsicóticos de nova geração, como a Quetiapina e a Olanzapina são bem indicados como monoterapia ou associado a um antidepressivo no tratamento de episódios agudos de depressão no transtorno bipolar, com eficácia terapêutica comprovada. A

eficácia dessas drogas em monoterapia é similar sendo que as melhores respostas terapêuticas encontradas têm sido com o uso da associação Olanzapina e Fluoxetina. Não existem evidências na literatura da indicação/eficácia da associação anticonvulsivante/antipsicótico atípico.

A terapia de manutenção visa a prevenção de episódios agudos e deve ser prolongar por um período mínimo de 2 anos. Consiste usualmente no mesmo esquema terapêutico usado com sucesso no controle do episódio agudo, mas sempre dando preferência a monoterapia - princípio terapêutico básico preconizado pela OMS para o tratamento dos transtornos mentais. O Carbonato de lítio é indiscutivelmente o fármaco de primeira linha no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar, sendo incluído no RENAME e disponibilizado pelo SUS em unidades de saúde municipais e estaduais. Uma segunda opção terapêutica são os anticonvulsivantes como a Lamotrigina e o Valproato, sendo que este último é a segunda opção indicada pela Organização Mundial de Saúde e está incluído no RENAME. Outras drogas usadas no tratamento de manutenção do transtorno bipolar são a Carbamazepina (disponibilizada no SUS) e a Quetiapina.

Muitos pacientes bipolares têm algum outro transtorno mental associado. **O Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)** é um transtorno de ansiedade frequentemente associado ao transtorno bipolar. O TOC caracteriza-se por pensamentos obsessivos e por atos rituais compulsivos. Pensamentos obsessivos são ideias, imagens ou impulsos que invadem repetidamente a mente do indivíduo de forma angustiante e involuntária. Atos ou rituais compulsivos são comportamentos estereotipados e repetitivos, como lavar as mãos inúmeras vezes, tocar dezenas de vezes em um determinado local, verificar seguidamente se uma porta está trancada ou atos mentais repetitivos e ilógicos, como repetir mentalmente uma palavra. Ansiedade, angústia, sintomas autonômicos estão usualmente associados. O TOC divide-se basicamente em dois subtipos: aqueles nos quais há predominância de ideias obsessivas e aqueles nos quais predominam os atos compulsivos. Muito frequentemente, no entanto, se observam forma mistas.

O tratamento inicial do TOC deve ser feito com intervenções não-farmacológicas, como, por exemplo, com terapia cognitivo-comportamental. Não havendo resposta a este, os medicamentos de primeira escolha para o tratamento do TOC são os antidepressivos Inibidores da Recaptação da Serotonina (ISRS) e a Clomipramina (antidepressivo tricíclico – ADT), sendo este último o tratamento de primeira linha indicado pela OMS. O RENAME inclui um ISRS (Fluoxetina) bem como a Clomipramina, ambos disponibilizados pelo SUS em Unidades de Saúde municipais e estaduais. Não havendo resposta ao primeiro antidepressivo usado, deve-se tentar outro antidepressivo do mesmo grupo e em seguida um antidepressivo de outro grupo farmacológico. Não havendo resposta terapêutica ou havendo resposta apenas parcial ao tratamento com antidepressivo em monoterapia está indicado a associação com um antipsicótico como Haloperidol, Risperidona, Quetiapina e Olanzapina. O Haloperidol está incluído no RENAME e é disponibilizado pelo SUS em Unidade de Saúde Municipais e Estaduais. Estudos científicos indicam eficácia maior na associação com Haloperidol ou Risperidona que na associação com Quetiapina ou Olanzapina.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

3.1 LAMOTRIGINA

NOME COMERCIAL: Lamictal, genéricos e similares

Fabricante: GlaxoSmithkline e outros

Apresentação: .Comprimidos de 25, 50, 100 e 200mg

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Sim, mas apenas no tratamento da Epilepsia Refratária, mediante protocolo específico.

INDICAÇÃO DE BULA

A indicação de bula da Lamotrigina, segundo recomendação da ANVISA, é como tratamento adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises epiléticas parciais e crises generalizada, incluindo crises tônico clônicos. Não há indicação de bula no Brasil para a Lamotrigina no tratamento de Transtorno Bipolar ou de Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

MECANISMO DE AÇÃO

A Lamotrigina é um agente anticonvulsivante que age nos canais de sódio sensíveis , estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um neurotransmissor que exerce um papel chave no desencadeamento de crises epiléticas

POSOLOGIA

A dose recomendada de Lamotrigina para o tratamento de transtorno afetivo bipolar é de 100 a 400mg/dia.

3.2. QUETIAPINA

NOME COMERCIAL: Seroquel, genérico ou Similares

Fabricante: Astrazeneca e outros

Apresentação: Comprimidos de 25,100, 200 e 300mg

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Sim, mas apenas no tratamento da Esquizofrenia Refratária, mediante protocolo específico.

INDICAÇÃO DE BULA

Quetiapina é indicada no tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associado ao Transtorno Bipolar e dos episódios de depressão associados ao Transtorno Bipolar.

MECANISMO DE AÇÃO

A Quetiapina pertence ao grupo dos Antipsicótico atípicos e interage com uma ampla gama de receptores de neurotransmissores cerebrais.

POSOLOGIA

A dose recomendada no tratamento da mania é de 200 a 800mg ao dia e no tratamento da depressão de 300 a 600mg/dia.

4. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

De forma geral, o Carbonato de Lítio é o tratamento de primeira linha do transtorno afetivo bipolar. O Valproato de sódio é a segunda opção de tratamento seja de episódios agudos de mania e de depressão, seja no tratamento de manutenção. A Lamotrigina também está indicada no tratamento de manutenção. Outros fármacos indicados no tratamento de manutenção em monoterapia são a Carbamazepina e a Quetiapina. Trabalhos científicos demonstram não haver diferença significativa na eficácia do Valproato e da Lamotrigina. Antidepressivos podem ser usados com cautela nos episódios de depressão. Antipsicóticos como o Haloperidol, Clorpromazina, Quetiapina e Olanzapina são indicados como terapia coadjuvante no tratamento de mania aguda, associados a um estabilizador de humor (Lítio) ou a um anticonvulsivante como o Valproato e a Lamotrigina. Os antipsicóticos também são indicados como terapia adjuntiva no tratamento de episódios agudos de depressão, sendo que as melhores respostas terapêuticas registradas são com a associação Olanzapina e Fluoxetina.

O tratamento inicial do Transtorno Obsessivo-Compulsivo deve ser não farmacológico. Quando não há resposta a este, está indicada associação do tratamento farmacológico, sendo que o tratamento de primeira linha é como antidepressivos ISRS, como a fluoxetina ou com a Clomipramina. Antipsicóticos como Haloperidol, Risperidona e Quetiapina são indicados como terapia adjuvante, associado a um antidepressivo, quando não se consegue a remissão dos sintomas com uso de no mínimo dois antidepressivos diferentes, em doses máximas, por um período de no mínimo 6 semanas consecutivas. A associação com o Haloperidol ou com a Risperidona tem se mostrado superior a associação com a Quetiapina ou com a Olanzapina. Não existe indicação para uso de Lamotrigina no tratamento do Transtorno Obsessivo-Compulsivo.

5. CONCLUSÃO

- Não foi encontrada, na literatura, indicação para associação da Lamotrigina e Quetiapina no tratamento de transtorno bipolar.
 - A Lamotrigina não é liberada pela ANVISA para o tratamento de transtorno bipolar do humor.
 - A Quetiapina é liberada pela ANVISA apenas para o tratamento de episódios agudos de mania ou depressão, mas não para o tratamento de manutenção.
 - Para definir a melhor indicação terapêutica é necessário esclarecer o propósito do tratamento: se é o tratamento de um episódio agudo ou tratamento de manutenção.
 - O SUS disponibiliza vários medicamentos cuja indicação antecede a da Quetiapina ou da Lamotrigina, entre eles: Carbonato de Lítio, Valproato de Sódio, Haloperidol, Clorpromazina, Fluoxetina, Clomipramina.
 - O uso de Lamotrigina ou de Quetiapina no transtorno bipolar do humor se justifica apenas quando vários outros tratamentos, seja em monoterapia, seja em associação, já foram usados sem sucesso.
-
- O tratamento farmacológico do TOC é feito com um antidepressivo, sendo que a escolha inicial é um ISRS como a fluoxetina, medicamento disponibilizado pelo SUS, ou a Clomipramina, também disponibilizada pelo SUS.
 - Não há referência ao uso de antidepressivo no tratamento do solicitante.
 - Para tratamento do TOC um antipsicótico pode ser associado ao antidepressivo quando necessário. Neste caso, o Haloperidol, antipsicótico tradicional disponibilizado pelo SUS, tem demonstrado eficácia superior a Quetiapina, medicamento solicitado no processo.
 - Não existe indicação para o uso da Lamotrigina no tratamento do TOC.

6. REFERÊNCIAS

1. Post, Robert: "*Bipolar disorder in adults: maintenance treatment*"; disponível em: www.uptodate.com; Literature Review; maio/2013
2. Jeffrey, Stovall: "*Bipolar disorder in adults: pharmacotherapy of acute mania, mixed episodes and hypomania*"; disponível em: www.uptodate.com; Literature Review; maio/2013
3. Jeffrey, Stovall: "*Bipolar disorder in adults: pharmacotherapy of acute depression*"; disponível em: www.uptodate.com; Literature review, maio/2013.
4. Simpson, Helen Blair: "*Pharmacotherapy for Obsessive-Compulsive Disorder*"; disponível em: www.uptodate.com; Literature review, maio 2013.
5. Organización Mundial de la Salud: "*Tratamiento Farmacológico de los Trastornos Mentales en la Atención Primaria de Salud*"; 2009
6. Organização Mundial de Saúde: "*Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*"; 1993
7. Dalgalarondo, Paulo: "*Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*"; Artmed; Porto Alegre; 2008