

Brasília, DF | Maio de 2026

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Carbonato de lítio liberação prolongada 450 mg
para o tratamento de pacientes com
transtorno bipolar

2026 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE

DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG

Adson José Moreira

Álex Brunno do Nascimento Martins

Ana Clara Silva Mendes

Kênya Patrícia Pereira do Amaral Vilaça

Letícia Helena Fernandes Fujii

Marina Nascimento Silva

Juliana Alvares-Teodoro

Augusto Afonso Guerra Júnior

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/DGITS/SCTIE/MS)

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães (CMTS/ DGITS/SCTIE/MS)

Ana Carolina de Freitas Lopes (CMTS/ DGITS/SCTIE/MS)

Perspectiva do paciente

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Teresa Raquel Tavares Serejo – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli– CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/ SCTIE /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/ SCTIE /MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão da Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de

novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório preliminar

Lista de Figuras

Figura 1. Padrões de oscilação de humor no transtorno bipolar	15
Figura 2. Pergunta PICO elaborada pelo demandante.....	27
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos do demandante.....	28
Figura 4. Fluxograma PRISMA.....	30
Figura 5. Análise do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0.....	41
Figura 6. Análise do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I	42
Figura 7. Árvore de decisão elaborada pelo demandante em sua ACE.....	47
Figura 8. Resultado da ACE do arquivo em Excel® do demandante.....	49
Figura 9. Gráfico de dispersão obtido na análise de sensibilidade.....	50
Figura 10. Modelo conceitual final de Markov para o tratamento do transtorno bipolar.....	52
Figura 11. Detalhes do resultado da AIO presente no dossiê do demandante.....	54
Figura 12. Detalhes do resultado da AIO presente no modelo econômico do demandante.....	55
Figura 13. Detalhes do resultado da análise de sensibilidade da AIO elaborada pelo demandante.....	55
Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade.....	61

Lista de Quadros

Quadro 1. Manifestações clínicas do transtorno bipolar	13
Quadro 2. Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco.....	21
Quadro 3. Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo.....	21
Quadro 4. Medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento do transtorno bipolar.....	22
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	23
Quadro 6. Preço proposto para incorporação.....	26
Quadro 7. Estudos selecionados pelo demandante	28
Quadro 8. Pergunta PICO elaborada pelo parecerista.....	29
Quadro 9. Estudos incluídos por meio da complementação da busca.....	30
Quadro 10. Características dos estudos incluídos neste Relatório	33
Quadro 11. Resultados observados nos artigos incluídos pelo parecerista	34
Quadro 12. Caracterização dos desfechos de eficácia e efeitos desejáveis da tecnologia	37
Quadro 13. Eventos adversos dos artigos incluídos pelo parecerista	39
Quadro 14. Caracterização dos desfechos de segurança e efeitos indesejáveis identificados.....	39
Quadro 15. Resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para o estudo Pelacchi et al. (2022)	43
Quadro 16. Resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os estudos observacionais.....	43
Quadro 17. Principais características da ACE desenvolvida pelo demandante.....	45
Quadro 18. Parâmetros de custos que parametrizaram o modelo de custo-efetividade do demandante	47
Quadro 19. Resultados da ACE do dossiê do demandante para o carbonato de lítio de liberação prolongada versus carbonato de lítio de liberação imediata.....	49
Quadro 20. Passo a passo das estimativas estabelecidas no cálculo de população elegível da AIO do demandante.....	53
Quadro 21. Cenários de AIO elaborados pelo demandante e padrões de taxa de <i>market share</i> definidos.....	53
Quadro 22. Estimativa de população elegível para a proposta de AIO do parecerista.....	57
Quadro 23. Custos anuais para as duas formas de liberação do lítio na proposta de AIO do parecerista	58
Quadro 24. Custos de aquisição dos medicamentos.....	59
Quadro 25. Resultado da proposta de AIO do parecerista – análise considerando os tremores	59
Quadro 26. Resultado da proposta de AIO do parecerista – análise considerando apenas os custos com as duas formas de liberação do carbonato de lítio.....	59
Quadro 27. Limites inferior e superior para análise de sensibilidade (quantidade de comprimidos)	60
Quadro 28. Custos de desembolso para o carbonato de lítio de liberação prolongada	61
Quadro 29. Medicamentos no horizonte para tratamento de pessoas com TAB.....	64

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	9
2.	CONFLITO DE INTERESSES	9
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	10
4.	INTRODUÇÃO	13
4.1	Aspectos clínicos.....	13
4.1.1	Sintomas, classificação do transtorno bipolar e diagnóstico	13
4.1.2	Aspectos epidemiológicos e etiologia	17
4.1.3	Causas genéticas associadas	19
4.2	Tratamento recomendado	19
4.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	22
5.1	Preço proposto para incorporação	26
5.2	Custo do tratamento	26
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	27
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	27
6.2	Nova busca de evidências.....	29
6.3	Evidências clínicas.....	30
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos.....	31
6.3.2	Efeitos desejáveis da tecnologia	34
6.3.3	Efeitos indesejáveis da tecnologia	37
6.3.4	Considerações importantes.....	40
6.4	Análise de risco de viés	41
6.5	Certeza geral das evidências (GRADE)	42
6.6	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	43
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	45
7.1	Avaliação econômica	45
7.1.1	Descrição do modelo.....	45
7.1.2	Premissas consideradas no modelo	46
7.1.3	Custos.....	47
7.1.4	Probabilidades e parâmetros de eficácia	48
7.1.5	Demais análises.....	48
7.1.6	Resultado	48
7.1.7	Considerações sobre o modelo do demandante	50
7.2	Análise de Impacto Orçamentário	52
7.2.1	Descrição do modelo do demandante	52
7.2.2	Resultados.....	54
7.2.3	Considerações sobre a AIO do demandante	55
7.2.4	Proposta de AIO do parecerista	57

7.2.5	Custo de desembolso	61
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	61
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	63
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	68
12	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	68
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	69
14	REFERÊNCIAS.....	70
	APÊNDICE 1 – Patentes vigentes.....	80
	APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante.....	81
	APÊNDICE 3 – Busca estratégica complementar pelo parecerista.....	82
	APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa	89

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela empresa Eurofarma Laboratórios S.A., sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do carbonato de lítio liberação prolongada para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A análise crítica foi realizada pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (CCATES/UFMG), em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Carbonato de lítio de liberação prolongada de 450 mg/comprimido.

Indicação: Tratamento de pacientes com transtorno bipolar.

Demandante: Eurofarma Laboratórios S.A.

Introdução: O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica crônica caracterizada por episódios recorrentes de depressão em alternância com episódios de mania, hipomania ou estados mistos. O diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se nos critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision* (DSM-5-TR), e da Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição (CID-11). A ocorrência de ao menos um episódio de mania caracteriza o transtorno bipolar tipo I, enquanto o tipo II requer ao menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo maior, sendo a distinção entre os subtipos definida pela gravidade e pelo impacto funcional desses episódios. Em muitos casos, o curso clínico inicia-se com sintomas depressivos, o que contribui para atrasos diagnósticos e para o início tardio do tratamento adequado. Trata-se de um transtorno associado a elevada carga individual e social, com prejuízo funcional persistente, redução da qualidade de vida e aumento da mortalidade, especialmente por suicídio. Estimativas globais indicam crescimento da prevalência e dos anos vividos com incapacidade atribuídos ao transtorno bipolar ao longo das últimas décadas, com impacto relevante em adolescentes e adultos jovens.

Pergunta: Qual é a eficácia e a segurança do uso do carbonato de lítio 450 mg liberação prolongada no tratamento de pacientes com transtorno bipolar comparado ao carbonato de lítio 300 mg liberação imediata e outros medicamentos disponíveis no SUS?

Evidências clínicas: O demandante realizou uma busca sistemática em três bases de dados e incluiu três estudos para a análise. Dois deles não foram incluídos pelo parecerista em sua busca, uma vez que não atendiam os critérios de população definidos na pergunta PICO. Foi realizada uma atualização na estratégia de busca com o objetivo de tentar incluir outros estudos com comparadores previstos no PCDT da doença. Nessa etapa, foram incluídas quatro novas publicações. Assim, após a nova busca de evidências, cinco estudos foram incluídos nesse Relatório. O carbonato de lítio apresentou eficácia clínica para ambas as formas de liberação, sem diferenças clinicamente relevantes na remissão de sintomas maníacos ou depressivos, nem indícios consistentes de superioridade de uma forma sobre a outra na prevenção de novos episódios de alteração de humor. Em contrapartida, foi observada redução na frequência e intensidade de tremor para a forma de liberação prolongada. Em relação aos demais desfechos de segurança, não foram observadas diferenças significativas entre os dois tipos de formulação. No que se refere à adesão ao tratamento, há indicação de melhor adesão ou maior satisfação relacionada à conveniência da formulação de liberação prolongada. Entretanto, os estudos disponíveis não permitem conclusões robustas sobre a manutenção desse benefício a longo prazo. A avaliação do risco de viés indicou alto risco de viés para os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Nos ECR, as principais limitações estiveram relacionadas à mensuração dos desfechos, em razão do conhecimento da intervenção pelos participantes e do uso de desfechos autorrelatados, além de perdas de seguimento em um dos estudos. Nos estudos observacionais, avaliados pela ferramenta ROBINS-I, observou-se alto a muito alto risco de viés para os desfechos analisados, principalmente devido ao confundimento não controlado, às perdas relevantes de participantes ao longo do seguimento e à mensuração dos desfechos baseada em autorrelato. Em relação à certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, a confiança foi classificada como baixa a muito baixa, em decorrência do elevado risco de viés e de aspectos de inconsistência, particularmente relacionados ao pequeno tamanho amostral e ao caráter exploratório das análises em parte dos estudos disponíveis.

Avaliação econômica: O demandante elaborou uma análise de custo-efetividade comparando carbonato de lítio liberação prolongada versus carbonato de lítio liberação imediata para tratamento do transtorno bipolar, por meio de modelo de árvore de decisão com horizonte temporal de 1 mês. Os custos considerados incluíram a aquisição das duas formulações de lítio (imediate e prolongada) e do propranolol – utilizado para o tratamento do tremor –, além dos custos com dosagem de lítio e consultas médicas. Os custos anuais estimados foram de R\$ 628,20 e R\$ 594,20 para as formulações de liberação imediata e prolongada, respectivamente, com uma economia anual de R\$ 34,03 por paciente. A ocorrência de tremores para as formulações de liberação imediata e prolongada foram de 51,4% e 14,3%, respectivamente, com uma redução de 37,1%. O modelo apresenta limitações relacionadas às premissas adotadas. Entre elas, destaca-se que os custos de acompanhamento do tratamento não consideraram a avaliação de alguns parâmetros bioquímicos, como a dosagem de

TSH e cálcio sérico. Observa-se também variação do custo unitário praticado para o carbonato de lítio liberação imediata adquirido entre municípios brasileiros, o que pode impactar a estimativa de custos. Além disso, o modelo assume que todos os pacientes que apresentassem tremor utilizariam dois comprimidos ao dia de propranolol 40 mg, premissa que pode não refletir a prática clínica. A análise do modelo econômico em Excel® identificou custos distintos dos reportados no dossiê do demandante, resultando em duas RCEI divergentes. Em ambos os casos, manteve-se a dominância do tratamento com carbonato de lítio de liberação prolongada, resultado que se manteve na maioria das simulações de análise de sensibilidade conduzidas pelo demandante.

Análise de impacto orçamentário: O demandante elaborou uma análise de impacto orçamentário (AIO) para estimar o impacto financeiro da incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada. A população elegível foi estimada a partir de demanda aferida por meio de dados do DATASUS, considerando indivíduos com o CID10 F31 (transtorno afetivo bipolar) e o procedimento SIGTAP 0202070255 (dosagem de lítio). Os custos utilizados foram os do modelo de custo-efetividade, com taxas de *market share* entre 5% e 25% para o carbonato de lítio de liberação prolongada. Foram encontrados dois resultados para a AIO do demandante, um em seu modelo econômico em Excel® e outro em seu dossiê, sem que houvesse justificativa para a divergência. Segundo o dossiê, a economia variaria entre R\$ 52.293 e R\$ 716.230 ao longo dos anos. O modelo do demandante apresenta limitações relevantes: o cálculo da população elegível não foi detalhadamente descrito; a relação entre tratamento farmacológico e o procedimento de dosagem de lítio não foi explicada; o custo unitário do carbonato de lítio 300 mg apresenta elevada variabilidade quando estimado a partir do BPS; os custos de monitoramento foram parcialmente considerados e com frequência de dosagem superior à recomendada em diretrizes clínicas; a taxa de *market share* máxima de 25% após cinco foi considerada subestimada para uma tecnologia potencialmente mais segura; e o uso de taxa de crescimento anual composta, que resultaria em uma triplicação da população com transtorno bipolar em cinco anos, não foi justificado. Diante dessas limitações, o parecerista elaborou um modelo de AIO alternativo, utilizando a população elegível definida pelo demandante para 2024 e corrigindo seu crescimento pela taxa populacional estimada pelo IBGE. Considerando os custos relacionados ao tremor, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos seria de R\$ 6.341.893,38; considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos, esse valor seria de R\$ 7.745.803,70. O modelo alternativo também está sujeito a incertezas, uma vez que o custo unitário do carbonato de lítio de liberação imediata apresenta variabilidade entre municípios, o que pode resultar em impacto orçamentário variável entre custo adicional e economia com a incorporação da formulação de liberação prolongada.

Experiências internacionais: No Canadá, o *Canadian Drug Expert Committee da Canadian Drugs Agency* (CDA-AMC) não há relatório específico de incorporação; entretanto, as diretrizes de Uso Otimizado o recomendam como terapia farmacológica de primeira linha, sendo adotado como comparador padrão de custo e eficácia para a avaliação de novas tecnologias em saúde. No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), consolidou o lítio como tratamento de primeira linha para o manejo de longo prazo do transtorno bipolar, destacando sua eficácia na prevenção de recaídas. Contudo, o NICE estabelece critérios rigorosos de monitoramento, incluindo níveis plasmáticos, além de restringir o início da prescrição na atenção primária a modelos de cuidado compartilhado com especialistas. Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) reconhece o lítio como medicamento licenciado para profilaxia do transtorno bipolar e para o manejo de episódios maníacos ou hipomaníacos, todavia, as avaliações recentes da agência priorizam novas terapias. Na França, a *Haute Autorité de Santé* (HAS), em atualização publicada em janeiro de 2025, reafirmou a inclusão do lítio como alternativa terapêutica reembolsável no guia nacional para transtorno bipolar, condicionando o benefício de exoneração de custos ao diagnóstico conforme a CID-10 e à duração mínima de um ano da doença. Cabe destacar que as recomendações das agências internacionais não especificam a forma farmacêutica do lítio, sem distinção entre formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada.

Monitoramento do horizonte tecnológico: foram identificadas 10 tecnologias para o tratamento de pessoas com transtorno afetivo bipolar. Uma com registro na FDA e EMA (iloperidona), quatro na FDA (milsaperidona, cariprazina, associação de olanzapina+samidorfano, lumateperona) e outras cinco em fase 3 de pesquisa clínica (azetukalner, dexmedetomidina, endoxifeno, xanomelina + cloreto de tróspio, opakalim). Há ensaios em andamento envolvendo população pediátrica com cariprazina, iloperidona, olanzapina+samidorfano e lumateperona. A cariprazina obteve aprovação da ampliação de uso por maiores de 10 anos de idade na FDA, em 2025, está em análise de registro na Anvisa e obteve recomendação de reembolso negativa da CDA.

Considerações finais: O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizada por recorrência de episódios de depressão e de mania ou hipomania, podendo também ocorrer episódios mistos. As evidências incluídas neste Relatório indicam que o carbonato de lítio apresenta eficácia clínica estabelecida, sem diferenças relevantes de eficácia clínica entre as formas de liberação prolongada e imediata. Em relação à segurança, o perfil de eventos adversos foi semelhante entre as formulações, com menor frequência ou intensidade de tremor nos grupos tratados com lítio de liberação prolongada. A certeza geral da evidência foi classificada como muito baixa a baixa. Na avaliação econômica, o demandante classificou o carbonato de lítio liberação prolongada como uma tecnologia dominante em ACE. No entanto, o modelo econômico apresenta limitações relacionadas às estimativas de custos e premissas adotadas, incluindo incerteza nos custos estimados via BPS e consideração parcial dos custos de dosagem sérica. No modelo econômico em Excel® foram observados outros custos de tratamento que resultaram em uma RCEI diferente da apresentada no dossiê do demandante. A AIO também resultou em dois conjuntos de valores, um conjunto foi apresentado no dossiê e outro no Excel® do demandante. Segundo o dossiê, a economia variaria entre R\$ 52.293 e R\$ 716.230 entre os cinco anos. Dadas as estimativas de crescimento da população elegível e as taxas de *market share* adotadas, o parecerista elaborou um modelo de AIO alternativo que resultou em um impacto orçamentário incremental de R\$ 6.341.893,38, considerando a ocorrência e tratamento do tremor, e um impacto incremental de R\$ 7.745.803,70, considerando apenas a aquisição das duas formas de liberação do carbonato de lítio. As principais agências internacionais reconhecem o lítio como tratamento de referência para o transtorno bipolar, embora não especifiquem a forma farmacêutica do lítio. As recomendações não fazem distinção entre formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada, uma vez que as diretrizes se baseiam no princípio ativo e no seu perfil de eficácia e segurança.

Patentes vigentes: Considerando as bases consultadas e os critérios de busca empregados, não foram identificadas patentes vigentes no INPI que incidam sobre a tecnologia analisada, até a data da pesquisa.

*Para mais informações, consultar o apêndice.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 6/2026 esteve aberta entre 5 e 14 de janeiro de 2026 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. O representante foi diagnosticado com transtorno bipolar do tipo I há cerca de seis anos, quando passou a utilizar 900 mg diárias do carbonato de lítio de liberação imediata. Como não obtinha estabilidade e sentia muito incômodo com os eventos adversos, acabava duvidando da efetividade do medicamento, sentindo-se desestimulado para continuar o tratamento. Há três anos mudou para a apresentação de liberação prolongada, mantendo a mesma dose diária. Com isso, conseguiu alcançar a estabilidade, o que trouxe benefícios para sua vida, como mais disposição física e mental para realizar outras atividades importantes para a saúde, que ajudam a manter essa estabilidade.

Discussão da Conitec na Apreciação Inicial: Durante a apreciação inicial, realizada na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec, em 15 de maio de 2026, o Comitê de Medicamentos discutiu as evidências clínicas e econômicas relacionadas ao carbonato de lítio de liberação prolongada, destacando a menor frequência de tremor fino e os potenciais benefícios relacionados à adesão e permanência ao tratamento. Também foram apresentadas limitações metodológicas da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário apresentadas pelo demandante.

Recomendação Preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 15 de maio de 2026, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada de 450 mg para o tratamento do transtorno bipolar. A decisão fundamentou-se nos potenciais benefícios da formulação de liberação prolongada, especialmente quanto à redução de tremores, à possibilidade de melhora da adesão e permanência ao tratamento e aos impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos

4.1.1 Sintomas, classificação do transtorno bipolar e diagnóstico

O transtorno bipolar, também conhecido como transtorno afetivo bipolar, é uma condição crônica caracterizada por episódios recorrentes de depressão em alternância com episódios de mania/hipomania ou episódios mistos¹. O transtorno bipolar é definido a partir dos critérios estabelecidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision* (DSM-5-TR) e a Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição, assim como outros distúrbios psiquiátricos, e o diagnóstico é essencialmente clínico²⁻⁴.

Segundo o DSM-5-TR, a ocorrência de um episódio de mania já configura o transtorno bipolar do tipo I, enquanto o tipo II requer ao menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo maior³. A mania é caracterizada por um humor expansivo, elevado ou irritável associado a um aumento significativo de energia e atividade que dura pelo menos uma semana, com comprometimento significativo que frequentemente exige internação. Hipomania, que define transtorno bipolar tipo II quando associada a um episódio depressivo anterior, é uma forma mais leve de mania, exigindo pelo menos quatro dias de humor elevado e aumento de energia³⁻⁵.

Nos episódios hipomaniacos, os sintomas são qualitativamente semelhantes aos da mania, porém menos intensos, com menor prejuízo funcional e sem necessidade de hospitalização, o que frequentemente dificulta seu reconhecimento clínico^{3,6}. Os episódios depressivos, por sua vez, caracterizam-se por humor persistentemente deprimido ou perda de interesse e prazer em atividades anteriormente valorizadas³. Os sintomas depressivos tendem a persistir a maior parte do dia, quase todos os dias, por pelo menos duas semanas, sendo responsáveis por grande parte da carga funcional e psicossocial associada ao transtorno bipolar⁷.

Os principais sintomas maníacos, hipomaniacos e depressivos associados ao transtorno bipolar estão sistematizados no Quadro 1, que descreve as manifestações clínicas mais frequentes em cada fase da doença.

Quadro 1. Manifestações clínicas do transtorno bipolar

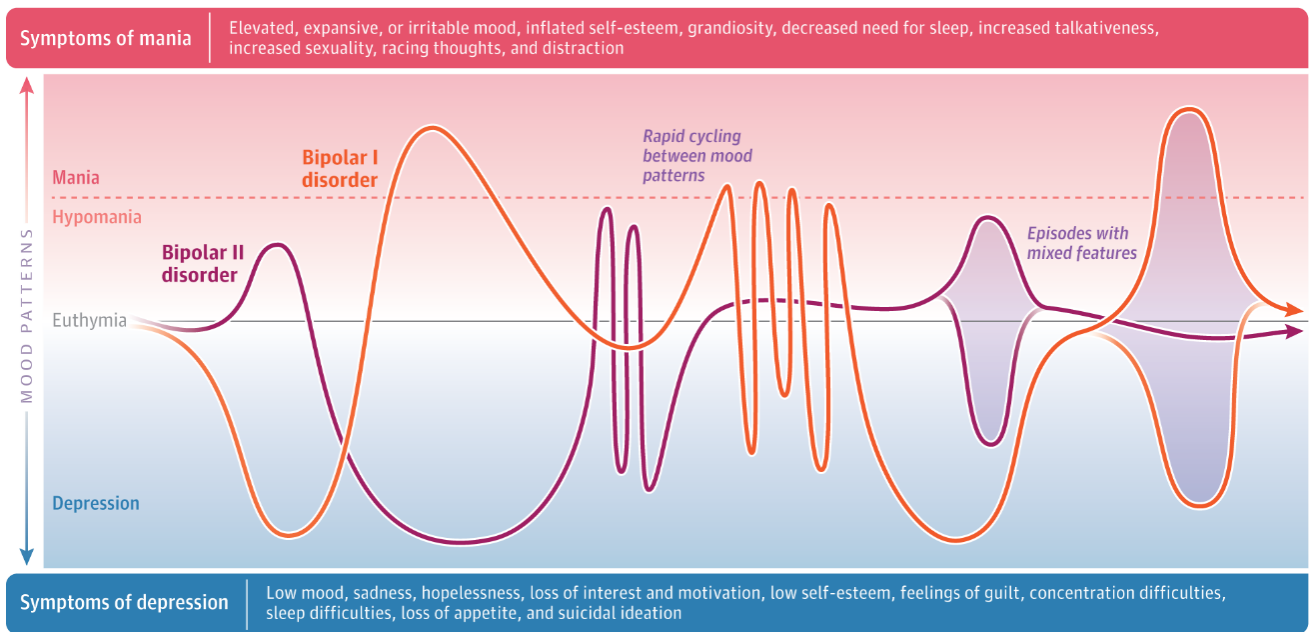
Maníaco	Hipomaniaco	Depressivo
<ol style="list-style-type: none">1. Autoestima inflada ou grandiosidade.2. Redução da necessidade de sono.3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.5. Distratibilidade, conforme relatado ou observado.6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras,		<ol style="list-style-type: none">1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo ou por observação feita por outra pessoa.2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias4. Insônia ou hipersonia quase diária.5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

Maníaco	Hipomaníaco	Depressivo
indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).		7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente). 8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa). 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

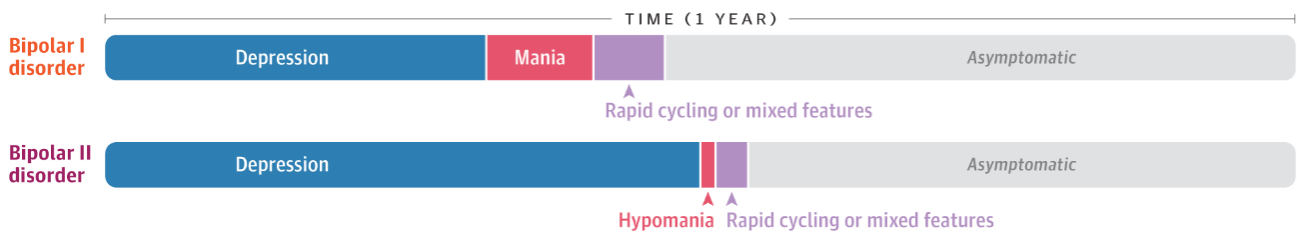
Fonte: A autoria própria, adaptado de American Psychological Association⁸ and World Health Organization⁹.

A Figura 1 ilustra, de forma esquemática, os padrões longitudinais de oscilação do humor nos subtipos do transtorno bipolar. Observa-se que, no transtorno bipolar tipo I, os episódios maníacos atingem maior intensidade, frequentemente ultrapassando o limiar funcional, enquanto no transtorno bipolar tipo II predominam episódios depressivos, intercalados por períodos de hipomania de menor gravidade. A figura também evidencia a ocorrência de estados mistos e de ciclagem rápida em ambos os subtipos, bem como a proporção substancial do tempo em que os indivíduos permanecem sintomáticos, especialmente com sintomas depressivos, ao longo do seguimento. Esse padrão reforça o caráter crônico, recorrente e heterogêneo do transtorno bipolar, além do predomínio da carga associada aos episódios depressivos.

Figura 1. Padrões de oscilação de humor no transtorno bipolar



B Percentage of weeks spent with specific mood symptoms and asymptomatic during long-term follow-up of bipolar disorder subtypes



Fonte: Nierenberg et al. (2023)¹⁰. Tradução: *Sample mood patterns in bipolar disorder subtypes*: Padrões exemplificativos de humor nos subtipos do transtorno bipolar; *Symptoms of mania*: Sintomas de mania; *Elevated, expansive, or irritable mood*: Humor elevado, expansivo ou irritável; *Inflated self-esteem, grandiosity*: Autoestima inflada, grandiosidade; *Decreased need for sleep*: Redução da necessidade de sono; *Increased talkativeness*: Aumento da loquacidade; *Increased sexuality*: Aumento da sexualidade; *Racing thoughts*: Pensamentos acelerados; *Distraction*: Distração; *Bipolar I disorder*: Transtorno bipolar tipo I; *Bipolar II disorder*: Transtorno bipolar tipo II; *Mania*: Mania; *Hypomania*: Hipomania; *Euthymia*: Eutímia; *Depression*: Depressão; *Mood patterns*: Padrões de humor; *Rapid cycling between mood patterns*: Ciclagem rápida entre padrões de humor; *Episodes with mixed features*: Episódios com características mistas; *Symptoms of depression*: Sintomas de depressão; *Low mood*: Humor deprimido; *Sadness*: Tristeza; *Hopelessness*: Desesperança; *Loss of interest and motivation*: Perda de interesse e motivação; *Low self-esteem*: Baixa autoestima; *Feelings of guilt*: Sentimentos de culpa; *Concentration difficulties*: Dificuldades de concentração; *Sleep difficulties*: Distúrbios do sono; *Loss of appetite*: Perda de apetite; *Suicidal ideation*: Ideação suicida; *Percentage of weeks spent with specific mood symptoms and asymptomatic during long-term follow-up of bipolar disorder subtypes*: Percentual de semanas com sintomas específicos de humor e semanas assintomáticas durante o seguimento de longo prazo dos subtipos de transtorno bipolar; *Time (1 year)*: Tempo (1 ano); *Asymptomatic*: Assintomático; *Rapid cycling or mixed features*: Ciclagem rápida ou características mistas.

O transtorno bipolar é uma condição heterogênea e complexa¹¹. Em geral, a história natural do transtorno bipolar inicia-se com a apresentação de sintomas depressivos, sendo comum o diagnóstico de transtorno depressivo maior⁸. No entanto, uma vez que os sintomas maníacos se manifestam, o diagnóstico “se converte” em transtorno bipolar¹². Dessa forma, frequentemente há um atraso no diagnóstico preciso do transtorno bipolar, o que impacta o início do tratamento adequado¹². Nesse sentido, é fundamental reconhecer precocemente indivíduos com transtorno bipolar, uma vez que muitos pacientes recebem o diagnóstico apenas após cerca de 10 anos do início da doença¹². Em alguns casos, o tratamento do transtorno depressivo maior com antidepressivos pode contribuir para o desenvolvimento dos sintomas maníacos do transtorno bipolar^{4,13}. Essa conduta pode favorecer a ocorrência das chamadas “viradas maníacas”¹².

O estudo conduzido por Yang et al., 2024¹⁴ analisou a estrutura em rede dos sintomas iniciais em pacientes com transtorno bipolar em remissão clínica e demonstrou que sintomas maníaco/hipomaníacos e depressivos atuam como precursores de episódios subsequentes. Destacam-se associações robustas entre aceleração do pensamento e ideação suicida, bem como aumento excessivo de energia e humor deprimido, evidenciando a concorrência de características maníacas e depressivas nas fases iniciais da doença. Esses achados são consistentes com estudos prévios que identificam instabilidade do humor, fragilidade afetiva e temperamento ciclotímico como manifestações iniciais do transtorno bipolar.

O transtorno bipolar está associado a elevada carga individual e social. Pessoas acometidas permanecem sintomáticas, com sintomas especialmente depressivos, por aproximadamente metade de suas vidas. O prejuízo funcional é expressivo, com incapacidade de manter desempenho laboral adequado por cerca de 30% ou mais do tempo¹⁵.

A qualidade de vida encontra-se reduzida mesmo em períodos de remissão, afetando múltiplos domínios, como cognição, sono, humor, relações sociais, identidade, trabalho e educação. Em nível populacional, o transtorno bipolar figura entre as principais causas globais de anos vividos com incapacidade, com impacto particularmente significativo em adolescentes e adultos jovens. Além disso, os custos econômicos associados à doença aumentam substancialmente em situações de diagnóstico tardio, recorrência frequente, não adesão ao tratamento e presença de comorbidades psiquiátricas¹⁵.

Dentro desse espectro, o transtorno bipolar tipo I situa-se em um dos extremos, sendo definido pela ocorrência de ao menos um episódio maníaco ao longo da vida. De acordo com o DSM-5, o episódio maníaco caracteriza-se por um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, associado a aumento anormal e persistente da energia ou da atividade dirigida a objetivos, com duração mínima de uma semana ou de qualquer duração, caso haja necessidade de hospitalização. Esses episódios incluem sintomas mencionados no Quadro 1, sendo suficientemente graves para causar prejuízo funcional acentuado, necessidade de hospitalização e, em alguns casos, presença de sintomas psicóticos. A exclusão de causas orgânicas, uso de substâncias ou condições médicas é requisito fundamental para o diagnóstico³.

No extremo oposto do espectro encontra-se o transtorno ciclotímico, caracterizado por uma apresentação crônica e subsindrômica de sintomas hipomaníacos e depressivos por um período mínimo de dois anos (ou um ano em crianças e adolescentes). Nessa condição, embora os sintomas sejam persistentes, não são preenchidos os critérios diagnósticos completos para episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos maiores, o que frequentemente dificulta o reconhecimento clínico e o diagnóstico formal³.

O transtorno bipolar tipo II, por sua vez, ocupa uma posição intermediária nesse espectro. Segundo o DSM-5, o diagnóstico requer a presença de pelo menos um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior, na ausência de qualquer episódio maníaco prévio. Os episódios hipomaníacos apresentam sintomas qualitativamente semelhantes aos episódios maníacos, porém com menor intensidade, duração mínima de quatro dias e sem prejuízo funcional grave,

hospitalização ou sintomas psicóticos. Em contrapartida, os episódios depressivos maiores são frequentes e costumam representar a principal fonte de morbidade clínica e prejuízo funcional nesses indivíduos³.

O diagnóstico do transtorno bipolar é reconhecidamente complexo e desafiador, sobretudo pela ausência de exames laboratoriais ou de imagem capazes de confirmar ou excluir a condição de forma objetiva. Assim, o processo diagnóstico exige, inicialmente, a exclusão criteriosa de causas orgânicas, clínicas ou farmacológicas que possam explicar as alterações do humor e do comportamento^{3,16,17}. Na ausência dessas condições, procede-se a uma avaliação psiquiátrica detalhada, baseada na análise longitudinal dos sintomas, no histórico clínico e familiar e na observação do curso da doença ao longo do tempo^{4,15,16,18}.

Esse caráter longitudinal do diagnóstico contribui para atrasos significativos no reconhecimento do transtorno bipolar, especialmente nos casos em que os sintomas depressivos predominam, reforçando a importância do juízo clínico especializado e do alinhamento rigoroso aos critérios diagnósticos estabelecidos pelo DSM-5 e adotados pelos PCDTs^{3,18}.

4.1.2 Aspectos epidemiológicos e etiologia

Em 2021, cerca de 37 milhões de pessoas (0,5% da população global) viviam com a doença, sendo 34 milhões de adultos¹⁹. Dados do *Global Burden of Disease* apontam que a incidência anual em adolescentes e adultos jovens aumentou de cerca de 79,2 por 100.000 habitantes em 1990 para 85,0 por 100.000 em 2019, com crescimento médio anual de 0,24%²⁰. No mesmo período, tanto a prevalência quanto os anos vividos com incapacidade atribuídos ao transtorno bipolar aumentaram de forma consistente, indicando maior carga global ao longo das últimas três décadas²⁰.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a região das Américas apresenta a maior prevalência de transtorno bipolar²¹. No Brasil, os estudos apresentam dados bastante heterogêneos quanto à prevalência de transtornos bipolares e transtornos do espectro bipolar²². A prevalência do transtorno bipolar variou de 0,1 a 7,5%, enquanto a prevalência dos transtornos do espectro bipolar variou de 2,4 a 15,1%²². Diferenças nas taxas de transtorno bipolar e transtornos do espectro bipolar podem estar relacionadas à consideração de critérios subliminares no diagnóstico²². Os estudos indicam que há prevalências relativamente altas de transtornos do espectro bipolar em alguns contextos, chegando a 8,3% em determinadas amostras jovens e de menor nível socioeconômico²². Em relação à idade dos pacientes com transtorno bipolar, entre 2005 e 2014, a incidência de transtorno bipolar entre crianças e adolescentes brasileiros aumentou 34,2% na região nordeste, e 12,4% na população geral brasileira^{21,23}.

Uma série de fatores biológicos e ambientais está relacionada à morbidade no transtorno bipolar²⁴. A idade no início dos sintomas costuma ser entre os 20 e 30 anos. Embora múltiplos fatores indiquem associação, as evidências disponíveis limitam a inferência de causalidade em nível individual. Ainda assim, observa-se associação entre maior gravidade do transtorno bipolar e abuso emocional na infância, bem como uso de *cannabis*, sugerindo possível relação dose-resposta. A associação com *Toxoplasma gondii* é consistente e biologicamente plausível, embora a temporalidade

permaneça incerta. O transtorno bipolar também se associa a comorbidades médicas, como síndrome do intestino irritável e asma, sugerindo mecanismos inflamatórios compartilhados²⁴.

No transtorno bipolar tipo I, fatores ambientais incluem maior prevalência em países de alta renda e taxas mais elevadas entre indivíduos separados, divorciados ou viúvos, embora a direção causal dessas associações não seja clara. Entre os fatores genéticos, a história familiar constitui o determinante de risco mais consistente, com risco aproximadamente dez vezes maior entre parentes de primeiro grau, aumentando conforme o grau de parentesco. Como modificadores do curso, episódios maníacos com sintomas psicóticos aumentam a probabilidade de recorrência de psicose em episódios subsequentes e associam-se a recuperação funcional incompleta, especialmente quando os sintomas psicóticos são incongruentes com o humor³.

No transtorno bipolar tipo II, o risco é maior entre familiares de indivíduos com o mesmo subtipo, e fatores genéticos podem influenciar a idade de início da doença. A ciclagem rápida constitui um importante marcador de pior prognóstico, associando-se a maior instabilidade clínica e funcional. A recuperação do funcionamento social é mais provável em indivíduos mais jovens, com episódios depressivos menos graves e menor duração da doença, indicando efeito cumulativo da carga da doença ao longo do tempo. Fatores socioeducacionais, como maior escolaridade e suporte conjugal, associam-se de forma independente a melhores desfechos funcionais, mesmo após ajuste para subtipo diagnóstico, sintomas depressivos e comorbidades psiquiátricas³.

O transtorno bipolar apresenta diversas consequências para os pacientes, tanto na vida profissional/acadêmica quanto nos relacionamentos²⁵. As análises do *Global Burden of Disease 2019* mostram que “transtornos mentais” permanecem entre as 10 principais causas de carga de doença (DALYs) no mundo, sem redução desde 1990²⁶, evidenciando o impacto persistente dessas condições na saúde pública.

Pessoas diagnosticadas com transtorno bipolar apresentam mortalidade superior em relação à população geral²⁷. Entre as principais causas de mortalidade está o suicídio, cujo risco pode ser até 11 vezes maior no transtorno bipolar, especialmente em mulheres (17 vezes maior)²⁷.

A etiologia do transtorno bipolar não é totalmente elucidada mas parece ser devido a uma interação de fatores genéticos, epigenéticos, neuroquímicos e ambientais²⁸. É provável que as concentrações de dopamina possam estar ligadas ao transtorno. A dopamina tem grande influência no humor de uma pessoa; por exemplo, é bem conhecido que durante os episódios maníacos de transtorno bipolar, as concentrações de dopamina cerebral são elevadas, enquanto durante os episódios depressivos são reduzidas²⁹. Outras hipóteses incluem o envolvimento de Na⁺, K⁺-ATPase e dos esteroides cardíacos endógenos²⁹.

4.1.3 Causas genéticas associadas

O transtorno bipolar tem etiologia multifatorial. Em termos de risco familiar, a concordância de transtorno bipolar é muito maior em gêmeos monozigóticos (40 - 70%) do que em gêmeos dizigóticos e parentes de primeiro grau (5 - 10%)³⁰⁻³². Estudos com gêmeos têm relatado consistentemente alta herdabilidade (60 - 85%) do transtorno bipolar, indicando fortes componentes genéticos em sua etiologia^{30,33,34}.

Estudos mais recentes de associação genômica ampla (GWAS, do inglês *genome-wide association studies*) têm sido utilizados para estabelecer associações e identificar fatores genéticos associados ao transtorno bipolar^{35,36}. O'Connell e colaboradores (2025) identificaram 261 variantes independentes significativas em todo o genoma, mapeando para 221 loci associados ao transtorno bipolar em meta-análises de ancestralidade em pacientes europeus que incluíram dados autorrelatados, e 94 variantes independentes significativas em todo o genoma mapeando para 88 loci sem dados autorrelatados³⁷. Na meta-análise de ancestralidade do Leste Asiático (EAS), dois loci associados ao transtorno bipolar foram identificados, um dos quais é inovador com uma variante de índice específica de ancestralidade (rs117130410, 4:105734758, build GRCh37. Embora essa variante tenha tido frequência de 16% e 9% nos casos e controles de transtorno bipolar, respectivamente, ela é monomórfica em populações não asiáticas. O segundo local (rs174576, 11:61603510, construa GRCh37) foi identificado apenas quando os dados autorrelatados foram excluídos da meta-análise, já que a variante do índice não estava disponível nos dados autorrelatados. Esse *locus* já foi identificado anteriormente e implica os genes FADS1 e FADS2. 3,18 Nenhum loci significativo em todo o genoma foi observado nas meta-análises de ancestralidade afro-americana (AFR) ou latina (LAT)³⁷.

Koromina e colaboradores (2024) identificaram 23 genes de risco, entre eles: SCN2A, TRANK1, DCLK3, INSYN2B, SYNE1, THSD7A, CACNA1B, TUBBP5, PLCB3, APO01453.3, PRDX5, KCNK4, CRT3, TRPT1, FKBP2, DNAJC4, RASGRP1, FURIN, FES, DPH1, GSDMB, MED24 e THRA³⁸.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do transtorno bipolar consiste em duas etapas: o tratamento de um episódio agudo (maníaco ou depressivo), a fim de atingir a remissão dos sintomas, seguido do tratamento de manutenção, com a finalidade de prevenir a recorrência de novos episódios de alterações de humor^{10,18}. Embora episódios hipomaníacos ou maníacos sejam a característica definidora do transtorno bipolar, os pacientes normalmente buscam tratamento durante episódios depressivos, e a depressão geralmente é a apresentação inicial¹⁰.

Estabilizadores do humor, incluindo lítio, valproato e lamotrigina, juntamente com antipsicóticos atípicos, como a quetiapina, são recomendados como terapias farmacológicas para o manejo agudo e de longo prazo do transtorno bipolar na maioria das diretrizes clínicas^{10,18,39-42}. O lítio, prescrito sozinho ou em combinação com outros medicamentos,

continua sendo o tratamento de primeira linha para estabilização do humor e tratamento a longo prazo do transtorno bipolar na maioria das diretrizes^{4,17,18}. Lítio previne tanto episódios maníacos quanto depressivos⁴³.

Além do tratamento farmacológico, as intervenções psicossociais devem ser implementadas após o início do tratamento farmacológico e incluem psicoeducação, que pode ser conduzida por diferentes profissionais da saúde. Conforme preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Afetivo Bipolar tipo I¹⁸, os objetivos principais do tratamento são:

- promover o autocuidado,
- melhorar a adesão ao tratamento,
- identificar sinais precoces de recaída,
- manejar efeitos adversos,
- regular padrões de sono,
- reduzir o uso de substâncias.

A participação de familiares ou cuidadores é encorajada. Abordagens psicoterapêuticas estruturadas, como terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal, terapia focada na família e terapia de ritmos sociais, são recomendadas em todas as fases do transtorno, como complemento ao tratamento medicamentoso^{15,17,18}.

Tratamento de mania: o paciente deve ser avaliado quanto ao risco de agressividade, suicídio, grau de *insight* (discernimento quanto ao seu transtorno) e capacidade de adesão ao tratamento. Deve-se investigar causas secundárias de mania, incluindo condições clínicas gerais e uso de substâncias, bem como suspender medicamentos potencialmente precipitantes de sintomas maníacos, como alguns antidepressivos^{15,18}.

A estratégia farmacológica de primeira linha consiste, preferencialmente, na combinação de um estabilizador do humor com um antipsicótico, abordagem considerada mais eficaz do que a monoterapia. Ajustes terapêuticos devem considerar resposta clínica, tolerabilidade e contraindicações individuais. A resposta ao tratamento deve ser avaliada em até duas semanas, podendo-se substituir um dos fármacos da combinação, conforme julgamento clínico. A clozapina é reservada para casos refratários, após falha de pelo menos duas combinações terapêuticas^{15,17,18,40,42}. O Quadro 2 apresenta os medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco, conforme PCDT.

- Objetivo primário: remissão de sintomas maníacos
- Tempo de tratamento: 8 a 24 semanas (1,8 a 5,6 meses)

Quadro 2. Medicamentos indicados no tratamento do episódio maníaco

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

Fonte: PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar¹⁸.

Tratamento da depressão: apenas carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha. 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 em pacientes com transtorno bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia^{15,18}.

- Objetivo primário: remissão de sintomas depressivos
- Tempo de tratamento: 8 a 24 semanas (1,8 a 5,6 meses) PCDT

Quadro 3. Medicamentos indicados no tratamento do episódio depressivo

Nível	Tratamento
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 valpróico associado a fluoxetina

Fonte: PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar¹⁸.

Tratamento de manutenção: Tratamento contínuo. Medicamentos antidepressivos devem ser gradativamente suspensos sempre que possível. Idealmente, o tratamento com monoterapia deve ser buscado na manutenção. Lítio primeira escolha e, de forma geral, deve-se manter durante o tratamento de manutenção o medicamento que foi eficaz no tratamento do episódio agudo^{15,18}.

- Objetivo primário: prevenção de novos episódios de alteração de humor.
- Tempo de tratamento: não pode ser previamente determinado

As diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)* e da Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares (ISBD) diferenciam o tratamento dos subtipos I e II do transtorno bipolar. No transtorno bipolar II, o manejo farmacêutico utiliza, em grande parte, os mesmos fármacos indicados para mania no transtorno bipolar I, com ênfase em estabilizadores do humor nos casos de hipomania frequente, grave, ou com prejuízo funcional. Na

depressão bipolar tipo II, embora os princípios gerais sejam semelhantes aos do transtorno bipolar I, as recomendações de primeira linha diferem, com ajustes terapêuticos específicos conforme o subtipo¹⁵.

Os medicamentos recomendados para o tratamento do transtorno bipolar estão incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), garantindo o acesso dos pacientes ao tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns dos medicamentos estão disponíveis apenas para o transtorno bipolar tipo I por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), conforme os critérios definidos no PCDT (Quadro 4).

Quadro 4. Medicamentos disponibilizados no SUS para o tratamento do transtorno bipolar

Medicamento	Componente de financiamento de Assistência Farmacêutica
ácido valpróico	Básico
carbamazepina	Básico
carbonato de lítio	Básico
cloridrato de fluoxetina	Básico
clozapina	Especializado
lamotrigina	Especializado
olanzapina	Especializado
quetiapina	Especializado
risperidona	Especializado

Fonte: autoria própria. Adaptado de PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar¹⁸

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Carbonato de lítio é um estabilizador de humor que exerce efeitos pleiotrópicos na sinalização celular, embora não tenha um mecanismo de ação completamente elucidado. Atua na modulação de neurotransmissores, como serotonina e noradrenalina, interfere na cascata do fosfatidilinositol, na atividade de proteínas G e na regulação de segundos mensageiros, e destaca-se na inibição do glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3 β)⁴⁴. Além disso, apresenta efeitos neuroprotetores e contribui para a regulação dos ritmos circadianos, frequentemente alterados no transtorno bipolar⁴⁵.

Os comprimidos matriciais de liberação prolongada de carbonato de lítio (450 mg) utilizam hipromelose (HPMC) como polímero matricial, permitindo liberação sustentada do fármaco por difusão e/ou erosão da matriz⁴⁶. Esse sistema promove absorção gradual, reduz picos plasmáticos e mantém níveis séricos mais estáveis de lítio⁴⁷.

O uso do lítio requer monitoramento clínico e laboratorial sistemático, incluindo avaliação trimestral de creatinina e ureia, e semestral de TSH, cálcio sérico e litemia. Entre os efeitos adversos mais comuns destacam-se náuseas, vômitos, dor epigástrica, diarreia, gosto metálico, boca seca, ganho de peso, tremor fino, fadiga, cefaleia, hipotireoidismo e exacerbação de psoríase ou acne^{18,46}. O risco de toxicidade aumenta significativamente com níveis séricos acima de 1,5

mEq/L, podendo manifestar-se por sintomas neurológicos e gastrointestinais; litemias superiores a 3,5 mEq/L são potencialmente fatais, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso¹⁸.

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Carbonato de lítio
Nome comercial	Carbolitium CR®
Apresentação	Comprimido de liberação prolongada 450 mg. As embalagens podem conter 30, 60 ou 90 comprimidos
Registro Anvisa	100430518
Data do registro	25/03/2002
Detentor do registro	Eurofarma Laboratórios S. A.
Fabricante	Eurofarma Laboratório S. A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; Tratamento de manutenção do transtorno bipolar; Profilaxia da mania recorrente; Prevenção da fase depressiva; Tratamento de hiperatividade psicomotora; adjuvante aos antidepressivos na depressão recorrente grave; Suplemento para tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com Transtorno Bipolar.
Posologia e forma de administração	Mania Aguda: Liberação prolongada (Carbolitium CR®): 900-1800 mg/dia divididos em duas tomadas; Fase de Manutenção: Liberação prolongada: 450 mg 2x/dia (900 mg/dia); Potencializador de Antidepressivos: Liberação prolongada: 450-900 mg/dia em 1-2 tomadas.
Patentes vigentes	Domínio público

Fonte: Bula e registro do medicamento na ANVISA e dossiê apresentado pelo demandante.

Nota: *Para mais informações, consultar o Apêndice 1.

Contraindicações

Segundo a bula, o medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade ao carbonato de lítio ou componentes, doenças renais graves ou cardiovasculares, pacientes debilitados ou desidratados, que tenham depleção de sódio, que sejam gestantes, que estejam no processo de aleitamento materno e pacientes que façam o uso de diuréticos.

Hipersensibilidade

Hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ ou demais componentes da formulação.

Gravidez

Não deve ser usado durante a gravidez e período de aleitamento. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Aleitamento

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Comorbidades

Pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares, em indivíduos debilitados ou desidratados, em quadros de depleção de sódio, em indivíduos com uso de diuréticos, pois o risco de intoxicação se eleva nestes pacientes. Porém se, a critério médico o risco for menor do que os benefícios do seu uso, o carbonato de lítio deve ser administrado com muita precaução, incluindo dosagens séricas frequentes e ajuste de doses abaixo dos habituais. Em alguns casos indica-se a hospitalização do paciente.

Cuidados e Precauções

Condutas Gerais e Específicas: Testes laboratoriais são necessários antes de se iniciar a litioterapia, para certificar-se de um uso seguro e determinar os sistemas funcionais basais do organismo. Os tipos e quantidade de testes dependem da condição clínica do paciente. A toxicidade do lítio está relacionada com os seus níveis séricos e ocorre próximo às doses terapêuticas; assim, a dosagem dos níveis séricos é recomendável. A avaliação da função renal é essencial porque o lítio é eliminado pela urina e adicionalmente pode provocar alterações na função renal. A avaliação da função tireoidiana é importante uma vez que o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão e porque o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide.

Efeitos renais: A terapia crônica com o lítio pode determinar a diminuição da capacidade de concentração renal, acarretando diabetes *insipidus* nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Estes pacientes devem ser monitorados com cuidado para evitar a desidratação e os riscos da intoxicação pelo lítio. Esta condição geralmente é revertida com a retirada do lítio. Alterações na morfologia dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons são observadas durante a terapia crônica com o lítio. Estas alterações também são observadas em indivíduos bipolares que nunca foram expostos ao tratamento com o lítio. A relação entre função renal, alterações morfológicas e a associação destas com a litioterapia não está bem estabelecida. O que se sabe é que o carbonato de lítio, quando em doses terapêuticas, não está associado a doenças renais terminais. O carbonato de lítio é excretado quase que exclusivamente através da urina com insignificante eliminação pelas fezes. A excreção renal do lítio é proporcional à sua concentração plasmática. A meia vida de eliminação do lítio é de aproximadamente 24 horas. O carbonato de lítio diminui a reabsorção de sódio nos túbulos renais podendo levar à depleção do sódio. Portanto, é essencial que o paciente mantenha uma dieta normal, incluindo a ingestão de sal e adequada ingestão líquida (2-3 l/dia) pelo menos durante o período de estabilização do tratamento. A depleção do cloreto de sódio em uma dieta baixa em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser

ocasionada por quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia e, caso ocorram, deve-se aumentar a ingestão de líquidos e sal. Uma interrupção temporária da litioterapia pode ser necessária.

Doenças da tireoide: Doenças na tireoide prévias não necessariamente constituem uma contraindicação ao uso do lítio; em casos de hipotireoidismo, monitoração cuidadosa da função tireoidiana durante as fases de estabilização e de manutenção da litioterapia, permitem a correção das alterações tireoidianas, quando ocorrerem. Se o hipotireoidismo ocorrer durante a fase de estabilização ou de manutenção, hormônios tireoideanos suplementares podem ser utilizados. O lítio não provoca ou leva à dependência.

Síndrome de Brugada: O lítio pode revelar ou piorar a síndrome de Brugada, um distúrbio caracterizado por alteração eletrocardiográfica e risco de morte súbita. Lítio não é recomendado em pacientes portadores ou com suspeita de Síndrome de Brugada. Recomenda-se cautela em pacientes com histórico familiar de parada cardíaca ou morte súbita. A avaliação clínica cardiológica é recomendada em pacientes que apresentam fatores de risco, como, por exemplo, síncope, histórico familiar de Síndrome de Brugada ou de morte súbita inexplicada antes de 45 anos de idade, ou relato de síncope ou palpitações após o início do tratamento com lítio.

Populações especiais: Lítio não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uma vez que o risco de toxicidade do lítio é muito alto nestes pacientes.

Uso durante a gestação:

Dados pré-clínicos: Há relatos do lítio ter causado efeitos adversos na fase de nidificação embrionária em ratos, viabilidade embrionária em camundongos e no metabolismo in vitro dos testículos de ratos e espermatozoides humanos. Estudos em ratos, coelhos e macacos comprovam o efeito teratogênico do lítio.

Outros: O lítio pode causar amnésia, apatia e psoríase.

Dados clínicos: O lítio pode causar má formação fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dados sugerem um aumento no número de anomalias cardíacas, entre outras, ao nascimento, causadas pelo lítio, especialmente a anomalia de Ebstein. Se a mulher engravidar durante o tratamento com o lítio, ela deve estar ciente dos potenciais riscos para o feto. A litioterapia deve ser retirada durante o primeiro trimestre de gravidez, se possível, a menos que isso determine um sério dano para a mulher.

Categoria de risco na gravidez: categoria D. O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

Uso durante o aleitamento: Uma vez que o lítio é excretado no leite, também não é aconselhável a amamentação natural. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em idosos: Os pacientes geriátricos geralmente requerem doses mais baixas de lítio e um acompanhamento mais frequente do que os adultos mais jovens porque a taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central (SNC) de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio induzido e hipotireoidismo clínico. Sede excessiva e poliúria como efeitos colaterais precoces da terapia de lítio podem ser mais frequentes nos idosos.

Uso em crianças: A eficácia e segurança do carbonato de lítio em crianças abaixo de 12 anos não foram estabelecidas e o seu uso não é recomendado.

Toxicidade do lítio após cirurgia bariátrica: Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, uma dose de manutenção mais baixa de lítio pode ser necessária. Devido ao risco de toxicidade do lítio, os níveis de lítio devem ser monitorados de perto até que o peso se estabilize.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para fins de avaliação do carbonato de lítio liberação prolongada é de R\$ 0,50 por comprimido. Esse valor foi estimado a partir Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) vigente na lista da CMED, não representando, portanto, correspondência direta ou equivalência ao referido teto regulatório. O Quadro 6 apresenta o resumo das informações.

Quadro 6. Preço proposto para incorporação

Medicamento	Apresentação	PF 18%*	PMVG 18%*	Preço proposto para incorporação**	Redução do preço em relação ao PMVG 18%
Carbonato de lítio	Carbonato de lítio comprimido 450 mg, liberação prolongada	R\$ 55,24 (caixa)	R\$ 43,35 (caixa)	R\$ 0,50 (comprimido)	65,4%

Fonte: Elaboração própria. *Preço Fábrica (PF) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 18%) conforme lista de preços de 26/11/2025 (caixa com 30 comprimidos). **Preço proposto pelo demandante por comprimido.

5.2 Custo do tratamento

O esquema terapêutico do carbonato de lítio liberação prolongada é uma dose diária de 1 comprimido de 450 mg, podendo variar até 4 comprimidos diários, totalizando 1800 mg, conforme Bula. Para o preço proposto de R\$ 0,50 por comprimido, o custo mensal pode variar entre R\$ 15,00 (450 mg/dia) e R\$ 60,00 (1800 mg/dia) por paciente. O custo anual varia entre R\$ 182,50 (450 mg/dia) e R\$ 730,00 (1800 mg/dia).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Figura 2.

Figura 2. Pergunta PICO elaborada pelo demandante

PICO	
P	Pacientes com Transtorno Bipolar
I	Carbonato de lítio CR 450mg de liberação prolongada
C	Carbonato de lítio 300mg de liberação imediata ou placebo
O	Primário: -Remissão completa dos episódios de humor recorrente; -Remissão completa dos episódios agudos de mania e depressão; -Manutenção: Prevenção de episódio de humor, mania e depressão bipolar; -Adesão ao tratamento. Secundários: -Eventos adversos -Tolerabilidade.
S	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

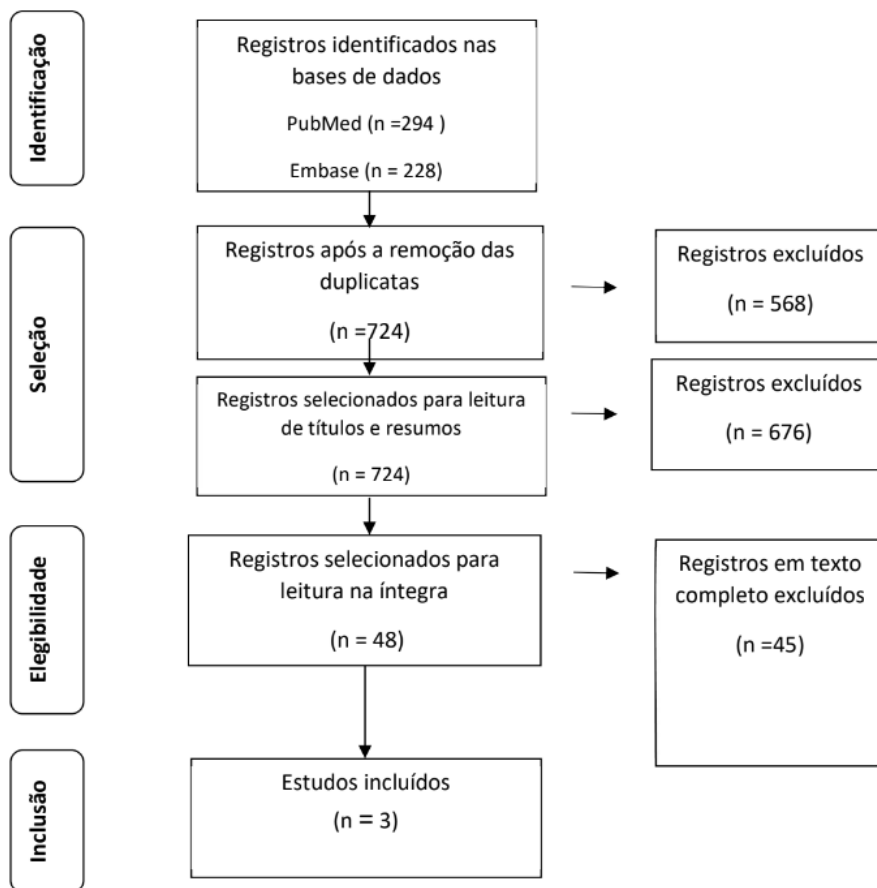
Fonte: Dossiê do demandante.

Pergunta: Qual é a eficácia e segurança do uso do carbonato de lítio CR 450mg (liberação prolongada) no tratamento de pacientes com Transtorno Bipolar comparado ao carbonato de lítio 300mg (liberação imediata)?

O demandante realizou uma busca sistematizada com base na pergunta estruturada segundo o modelo PICO apresentado na Figura 2, utilizando estratégias aplicadas em três bases de dados: Pubmed, EMBASE e Cochrane Library, no dia 18 de outubro de 2024. Ao todo, foram identificadas 1.028 publicações. Após a exclusão de 568 estudos duplicados e 45 excluídos após leitura íntegra e, posteriormente, 3 incluídos pelo demandante no corpo de evidências do dossiê, conforme apresentado na Figura 3.

Os estudos incluídos na seleção final do demandante foram duas revisões sistemática e um ensaio clínico randomizado, conforme apresentado no Quadro 7.

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos do demandante



Fonte: Elaborado pelo do demandante.

Quadro 7. Estudos selecionados pelo demandante

Autor	Ano	Tipo de estudo	Status de inclusão	Motivo da exclusão
McGrane et al. ⁴⁸	2021	Revisão sistemática	Não incluído	Não atende à PICOS.
Pompili et al. ⁴⁹	2022	Revisão sistemática	Não incluído	Não atende à PICOS.
Pelacchi et al. ⁵⁰	2022	Ensaio clínico randomizado	Incluído	n/a

Fonte: Elaboração própria.

A revisão sistemática conduzida por McGrane e colaboradores (2021)⁴⁸ avaliou o uso de lítio em pacientes em diálise e, embora registre o uso de diferentes formulações (liberação imediata e prolongada) para alguns dos estudos incluídos, não teve como objetivo comparar a eficácia ou segurança entre as formas de liberação. Por sua vez, a revisão sistemática de Pompili e colaboradores (2022)⁴⁹ teve como objetivo a comparação entre diferentes formulações e sais de lítio, com foco em propriedades farmacocinéticas, tolerabilidade, adesão e eventos adversos, incluindo alguns estudos conduzidos em indivíduos saudáveis. O estudo não realizou uma avaliação estruturada de desfechos clínicos de eficácia, como remissão de sintomas ou prevenção de episódios de alteração de humor, nem restrição à posologia ou aos

comparadores definidos na pergunta PICO elaborada pelo parecerista. Destaca-se que três dos estudos incluídos nessa revisão foram incluídos na análise do parecerista: Pelacchi et al. (2022)⁵⁰, Barbuti et al. (2021)⁵² e Durbano et al. (2002)⁵⁴.

6.2 Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema que possam ter surgido. A pergunta PICO foi mantida e a estratégia de busca foi reformulada conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisões Sistemáticas e Pareceres Técnico-Científicos.

Quadro 8. Pergunta PICO elaborada pelo demandante e mantida parecerista

População	Pacientes com transtorno bipolar (sem especificação por subtipo)
Intervenção	Carbonato de lítio liberação prolongada 450 mg
Comparador	Carbonato de lítio liberação imediata 300 mg e outros medicamentos previstos no PCDT
Desfecho (outcomes):	Eficácia: remissão de sintomas maníacos, remissão de sintomas depressivos, prevenção de novos episódios de alteração de humor e adesão ao tratamento. Segurança: eventos adversos relevantes

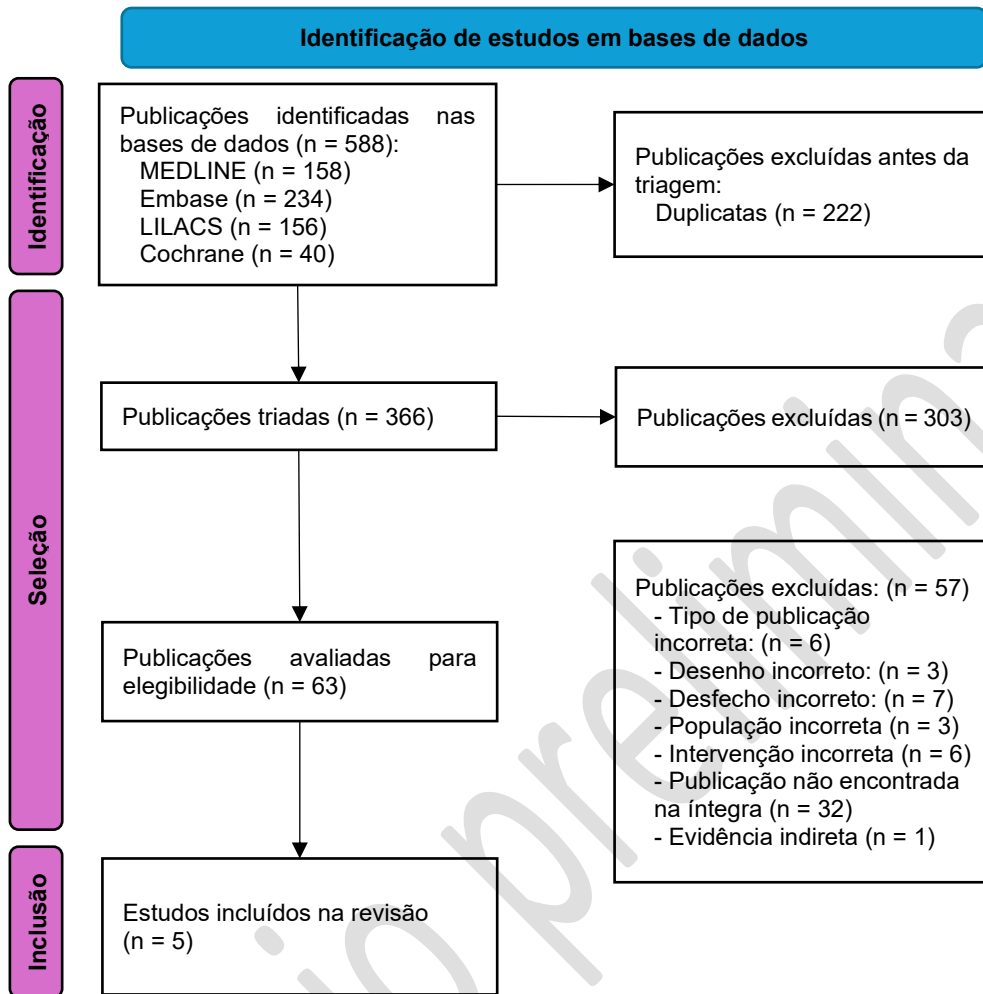
Fonte: Elaboração própria.

Pergunta de pesquisa reformulada: Qual é a eficácia e segurança do uso do carbonato de lítio liberação prolongada 450 mg no tratamento de pacientes com transtorno bipolar comparado ao carbonato de lítio 300 mg liberação imediata?

Foram considerados elegíveis estudos que incluíram população conforme a indicação da tecnologia avaliada e a bula aprovada, composta por pacientes com transtorno bipolar, sem restrição por subtipo. Quanto ao delineamento, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos de braço único e estudos observacionais longitudinais, desde que apresentassem avaliação de desfechos de eficácia, adesão ao tratamento e/ou segurança. Foram excluídos estudos de delineamento transversal, estudos que não atenderam à pergunta estruturada segundo o acrônimo PICO definido neste parecer, bem como publicações que não constituem relatos completos de pesquisa, tais como resumos de congresso, cartas ao editor, comentários e editoriais.

A partir da pergunta PICO foi realizada uma busca sistematizada, em 12 de janeiro de 2025, nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase, The Cochrane Library e LILACS por meio das estratégias de busca inseridas no Apêndice 3, que resultou em 588 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas e triagem de títulos e resumo, dois revisores independentes selecionaram 63 artigos para leitura completa. Em caso de divergências na seleção, um terceiro revisor determinou a inclusão ou a exclusão da publicação. Por fim, 5 estudos foram selecionados e incluídos pelo parecerista.

Figura 4. Fluxograma PRISMA



Fonte: Adaptado e traduzido de Page MJ et al., (2021)⁵¹.

6.3 Evidências clínicas

Foram incluídos na atualização da busca de evidências cinco artigos, conforme apresentado no Quadro 9.

Quadro 9. Estudos incluídos por meio da complementação da busca

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo
Pelacchi et al. ⁵⁰	2022	<i>Clinical evaluation of switching from immediate-release to prolonged-release lithium in bipolar patients, poorly tolerant to lithium immediate-release treatment: A randomized clinical trial</i>	ECR
Barbuti et al. ⁵²	2021	<i>Treatment adherence and tolerability of immediate- and prolonged-release lithium formulations in a sample of bipolar patients: a prospective naturalistic study</i>	Coorte
Barbuti et al. ⁵³	2025	<i>Immediate-release vs. prolonged-release lithium formulations in bipolar disorder: a 2-year comparative study</i>	Coorte
Durbano et al. ⁵⁴	2002	<i>The long-term efficacy and tolerability of Carbolithium Once A Day: An interim analysis at 6 months</i>	EC braço único

Placini et al. ⁵⁵	2025	<i>Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study</i>	EC braço único
------------------------------	------	--	----------------

Fonte: Elaboração própria.

6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Foram incluídos na análise cinco estudos com carbonato de lítio de liberação prolongada, comparados a versões do carbonato de lítio de liberação imediata ou sem comparador. Foram incluídas duas coortes prospectivas, um ensaio clínico randomizado e dois ensaios clínicos de braço único.

Pelacchi et al. (2022)⁵⁰ conduziram um ensaio clínico randomizado multicêntrico e aberto que avaliou o efeito da troca de lítio de liberação imediata para liberação prolongada em pacientes com transtorno bipolar que apresentavam tremor clinicamente relevante associado ao uso de carbonato de lítio. Os pacientes foram randomizados em dois grupos para manter a formulação de liberação imediata ou realizar a troca para liberação prolongada. O seguimento ocorreu por até 12 semanas. O desfecho primário foi a mudança na gravidade do tremor, avaliada por escala padronizada. Desfechos secundários incluíram remissão dos sintomas maníacos e depressivos, avaliação global do estado clínico, remissão sintomas autonômicos e satisfação com o tratamento. A amostra incluída foi selecionada com base na presença prévia de tremor (gravidade ≥ 2), mensurada por meio da escala de avaliação de eventos adversos *Udvalg for Kliniske Undersøgelser* (UKU), por pelo menos quatro semanas antes da visita de triagem, confirmada na linha de base.

O estudo conduzido Barbuti et al. (2021)⁵² consistiu em uma coorte prospectiva conduzida para avaliar a eficácia e a efetividade do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar dos tipos I e II que utilizaram o medicamento pela primeira vez. Foram incluídos adultos de 18 a 68 anos com transtorno bipolar diagnosticado. O acompanhamento foi feito durante 12 meses (1 ano), com quatro visitas de acompanhamento clínico, incluindo uma visita inicial durante a triagem, seguida de avaliações aos 3, 6 e 12 meses. Os participantes iniciaram tratamento com formulações de liberação imediata ou liberação prolongada, conforme decisão clínica. A eficácia clínica foi avaliada por meio de escalas padronizadas de funcionamento e gravidade global do transtorno bipolar.

O estudo Barbuti et al. (2025)⁵³ consistiu em um estudo de coorte prospectivo conduzido para comparar a eficácia, a tolerabilidade e a adesão das duas formas de liberação do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar tipos I e II. O estudo incluiu 143 participantes que haviam iniciado tratamento com lítio (formulações de liberação imediata ou prolongada) até três meses antes da entrada no estudo. O período de acompanhamento foi de aproximadamente 12 meses para cada participante, com cinco visitas programadas (baseline, T1, T2, T3 e T4). A severidade global dos episódios de alteração de humor foi avaliada por meio da escala *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder* (CGI-BP), enquanto o funcionamento global foi mensurado pela escala *Functioning Assessment Short Test* (FAST), contemplando domínios de autonomia, funcionamento ocupacional, funcionamento cognitivo, gerenciamento financeiro, funcionamento social e tempo livre. A adesão ao tratamento foi avaliada por meio das escalas *Medication Adherence Rating Scale* (MARS) e *Brief Adherence Rating Scale* (BARS).

O estudo Durbano et al. (2002)⁵⁴ avaliou em um ensaio clínico de braço único a eficácia a longo prazo e a tolerabilidade de uma nova formulação de lítio de liberação prolongada em pacientes com transtorno bipolar dos tipos I e II previamente tratados com lítio padrão. Foram incluídos 49 pacientes diagnosticados com transtorno bipolar segundo o DSM-IV, sendo que 44 destes já estavam em terapia estável com carbonato de lítio há pelo menos um ano. O estudo seguiu um desenho de troca, no qual os pacientes serviram como seu próprio controle, comparando os parâmetros da fase anterior (lítio de liberação imediata) com a fase de intervenção (liberação prolongada). O período de acompanhamento total previsto foi de 2 anos, mas esta análise apresentou dados de seguimento de 4 meses e de 6 meses. A eficácia clínica foi avaliada por meio das pontuações nas Escalas de Mania (MAS) e Melancolia (MES) de Bech-Rafaelsen. A segurança e a tolerabilidade foram monitoradas pela estabilidade dos níveis plasmáticos de lítio, incidência de eventos adversos relatados (como tremores e ganho de peso) e pela preferência subjetiva do paciente em relação à nova formulação. A avaliação de eventos adversos foi baseada em relato clínico, sem uso de escalas padronizadas. Não foram descritos testes estatísticos formais para comparação entre grupos.

Placini et al. (2025)⁵⁵ conduziram um estudo clínico não randomizado de braço único, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do lítio de liberação prolongada em adolescentes diagnosticados com transtorno bipolar. Foram incluídos participantes de 12 a 17 anos, avaliados ao longo de 12 meses de seguimento. O protocolo consistiu na administração de lítio, sem a utilização do grupo comparador. O desfecho de eficácia foi mensurado através da variação das pontuações das escalas de avaliação dos sintomas de depressão e mania, questionários de autoavaliação e avaliação dos pais para agressividade, desregulação emocional e risco de suicídio em relação à linha de base.

As características dos estudos incluídos neste Relatório estão descritas no Quadro 10.

Quadro 10. Características dos estudos incluídos neste Relatório

Autor/Ano	Delineamento	País	População	Características	Intervenção	Comparador	Duração do estudo	Desfecho
Pelacchi et al. (2022) ⁵⁰	ECR	Itália	Transtorno bipolar tipo I (25; 35,7%) tipo II (45; 64,3%)	Sexo feminino (61,4%) Idade média: 30,87 anos (18 - 65)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	13 semanas (incluindo um período de triagem de uma semana)	Adesão terapêutica; Eficácia clínica; Eficácia funcional; Tolerabilidade.
Barbuti et al. (2021) ⁵²	Coorte prospectivo	Itália	Transtorno bipolar (70) tipo I (17; 24,3%) tipo II (53; 76%)	Sexo feminino (63%) Idade média: 37,8 anos (18 - 68)	Sulfato de lítio liberação prolongada (30; 43%)	Carbonato de lítio liberação imediata (40; 57%)	1 ano	Adesão terapêutica; Estabilidade farmacocinética; Eficácia clínica; Eficácia funcional; Tolerabilidade.
Barbuti et al. (2025) ⁵³	Coorte prospectivo	Itália	Transtorno bipolar (143) tipo I (38; 26,6%) tipo II (105; 73,4%)	Sexo feminino (60%) Idade média: 35,1 anos	Sulfato de lítio liberação prolongada (74; 52%)	Carbonato de lítio liberação imediata (69; 48%)	2 anos	Conveniência e preferência; Eficácia clínica; Adesão terapêutica; Tolerabilidade.
Durbano et al. (2002) ⁵⁴	EC braço único	Itália	Transtorno bipolar não especificado (49)	Sexo feminino (38,8%) Idade média: 45,67 anos (20 - 72)	Carbonato de lítio liberação prolongada	-	6 meses	Eficácia clínica; Satisfação e conveniência; Tolerabilidade.
Placini et al. (2025) ⁵⁵	EC braço único	Itália	Transtorno bipolar (13) tipo I (3; 8,33%) tipo II (10; 27,78%) Transtorno ciclotímico (12; 33,33%) Transtorno bipolar não especificado (11; 30,56%)	Sexo feminino (58,33%) Idade média: 16,01 anos (12 - 17)	Sulfato de lítio liberação prolongada	-	12 meses	Eficácia clínica Eficácia comportamental; Regulação emocional; Segurança; Tolerabilidade.

Fonte: Elaboração própria.

6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

As evidências clínicas apontam que o carbonato de lítio é eficaz e seguro para o tratamento do transtorno bipolar independentemente da formulação utilizada. Todavia, nenhum dos estudos incluídos foi desenhado para demonstrar superioridade de eficácia clínica do carbonato de lítio de liberação prolongada em relação à liberação imediata. A hipótese predominante foi de equivalência terapêutica, com foco em tolerabilidade. Os principais resultados observados de cada artigo estão no Quadro 11. Os valores de p apresentados nos estudos incluídos podem referir-se a diferentes comparações estatísticas. Sempre que possível, foi identificado e registrado o tipo de comparação ao qual o valor de p se refere.

Os estudos disponíveis indicam que o lítio de liberação prolongada apresenta eficácia clínica equivalente à formulação de liberação imediata, sem evidência estatisticamente significativa de superioridade nos desfechos de controle do transtorno bipolar. Em relação à adesão ao tratamento, observa-se vantagem a favor da liberação prolongada estatisticamente significativa no estudo Barbuti et al. (2025)⁵³, entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística no seguimento de longo prazo do estudo de Barbuti et al. (2021)⁵².

Quadro 11. Resultados observados nos artigos incluídos pelo parecerista

Estudo	Desfecho	Grupo intervenção	Grupo comparador	Direção do efeito	Valor de p
Barbuti et al. (2021) ⁵²	Gravidade global do transtorno	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Sem diferença entre grupos	p < 0,001^a (para melhora global); p = 0,026^a (para tremores aos 3 meses)
Barbuti et al. (2025) ⁵³	Gravidade global do transtorno	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Sem diferença entre grupos	p < 0,001^a (para melhora global); p = 0,004^a (para tremores aos 3 meses)
Durbano et al. (2002) ⁵⁴	Redução dos escores dos sintomas maníacos e depressivos	Carbonato de lítio liberação prolongada	Sem comparador	Favorável à intervenção	p < 0,001^a (para sintomas depressivos) p = 0,648^a (para níveis de lítio de sangue).
Pelacchi et al. (2022) ⁵⁰	Gravidade do tremor induzido por lítio	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Favorável à intervenção	p = 0,0006^b (para tremores)
Placini et al. (2025) ⁵⁵	Redução nos sintomas depressivos e de agressividade	Sulfato de lítio liberação prolongada	Sem comparador	Favorável à intervenção	p < 0,0001^a (para agressividade); p = 0,0007^a (para sintomas depressivos).

Notas: ^(a) comparação intra-grupo (baseline vs. seguimento); ^(b) comparação intergrupos (intervenção vs. comparador). Fonte: Elaboração própria.

Gravidade global do transtorno

No estudo Barbuti et al. (2021)⁵², a funcionalidade foi avaliada por meio da escala *Functioning Assessment Short Test* (FAST). Observou-se uma melhora estatisticamente significativa na funcionalidade global para ambos os grupos ao final do tratamento. No grupo de liberação prolongada, a pontuação média reduziu de 46,00 no *baseline* para 28,06 na última observação, representando uma melhora funcional de 37,59% (p = 0,003). O grupo de liberação imediata, a redução

foi de 40,06 para 26,58, resultando em uma melhora de 33,32% ($p = 0,005$). A gravidade dos sintomas foi mensurada pela subescala de severidade da *Clinical Global Impressions for Bipolar Disorder* (CGI-BP). O estudo demonstrou redução significativa na gravidade da doença em ambos os braços de tratamento ($p < 0,001$), a melhora percentual na gravidade clínica foi de 38,06% para grupo de LP e 36,03% para o grupo de liberação imediata. A tolerabilidade apresentou incidência significativa menor de tremores (7,7% vs 32,1%; $p = 0,026$) e os sintomas gastrointestinais (11,05% vs 32,1%; $p = 0,069$) nos primeiros 3 meses, a adesão foi superior no grupo liberação prolongada no início do tratamento com 84,6% para 64,3%, favorecida pela tomada única diária. O grupo liberação prolongada proporcionou níveis séricos de lítio mais estáveis e dentro da faixa terapêutica (0,61 – 0,66 mEq/L) em comparação à formulação liberação imediata. A adesão ao tratamento foi maior na primeira visita de acompanhamento em pacientes com liberação prolongada comparados aos de liberação imediata (85% vs. 64%, $p = 0,089$), mas não foram encontradas diferenças nas avaliações de acompanhamento subsequentes.

No estudo Barbuti et al. (2025)⁵³, a funcionalidade também foi avaliada pela escala FAST. Ambos os grupos demonstraram melhoras funcionais robustas e estatisticamente significativas ao final de 24 meses. No grupo de liberação prolongada, a pontuação média reduziu de 46,45 no baseline para 20,15 aos 24 meses, representando uma melhora funcional de 56,60% ($p < 0,001$). A redução no grupo liberação imediata foi de 42,77 para 18,60, resultando em uma melhora de 56,51% ($p < 0,001$). A gravidade dos sintomas neste artigo também foi avaliada pela escala CGI-BP, no qual demonstrou redução significativa na gravidade da doença em ambos os grupos de tratamento ($p \leq 0,001$), tendo sua melhora percentual na gravidade clínica de 44,84% para o grupo de liberação prolongada e 47,96% para o grupo de liberação imediata. A formulação de liberação prolongada apresentou superioridade estatística tanto em adesão quanto e tolerabilidade, sendo elas observadas nas visitas de 3 meses, o grupo liberação prolongada obteve escores significativamente maiores tanto na avaliação médica (BARS: 94,54 vs. 84,04; $p < 0,001$) quanto no autorrelato do paciente (MARS: 8,58 vs. 7,29; $p = 0,014$). Essa superioridade se manteve constante até o final dos 24 meses. A tolerabilidade obteve uma segurança superior, reduzindo os efeitos colaterais crítico associados aos picos plasmáticos, os tremores mantiveram-se significativamente menos frequentes no grupo de liberação prolongada durante todo o estudo (8,6% vs 29,6% aos 3 meses; $p = 0,004$). Sintomas gastrointestinais tiveram incidência significativa menor no grupo de LP com valores de 13,8% vs 31,5% ($p = 0,025$) aos 3 meses e os efeitos cognitivos também foram relatados pelo grupo, tendo menos sintomas como confusão e memória prejudicada durante esse período inicial (6,9% vs 22,2%; $p = 0,021$).

Redução dos escores dos sintomas maníacos e depressivos

No estudo de Durbano et al. (2002)⁵⁴, avaliou-se o impacto da transição do tratamento de carbonato de lítio de liberação imediata para a nova formulação de liberação prolongada em dose única diária. Os desfechos foram mensurados através das escalas de mania (MAS) e melancolia (MES), além da incidência de eventos adversos e da preferência dos pacientes. Observou-se uma redução significativa nos escores de melancolia tanto aos 4 meses ($p < 0,001$) quanto aos 6

meses ($p = 0,012$), acompanhada de melhora nos sintomas de mania aos 4 meses ($p = 0,018$); contudo, esta última não manteve significância estatística na amostra reduzida de 6 meses ($p = 0,465$). A simplificação do regime posológico foi um fator determinante para a aceitação da tecnologia: 100% dos pacientes declararam preferir a formulação de liberação prolongada à de liberação imediata após 30 dias de uso, preferência esta atribuída à maior conveniência posológica e à superioridade no perfil de tolerabilidade geral após a substituição.

Gravidade do tremor induzido por lítio

No ensaio clínico randomizado conduzido por Pelacchi et al. (2022)⁵⁰, foi avaliado o impacto da troca do carbonato de lítio de liberação imediata para sulfato de lítio de liberação prolongada em pacientes com transtorno bipolar que apresentaram tolerância precária ao tratamento inicial, especificamente manifestada por tremores moderados a graves, desfecho primário do estudo foi a melhora do tremor induzido pelo lítio após apenas uma semana de tratamento, utilizando a escala UKU. Após uma semana, 62,9% dos pacientes no grupo de liberação prolongada apresentaram melhora significativa no tremor, contra apenas 20% no grupo que manteve a liberação imediata ($p = 0,0006$). A superioridade da formulação de liberação prolongada na redução do tremor manteve-se estatisticamente significativa em todos os períodos de acompanhamento: aos 4 meses (85,7% vs. 48,6%; $p=0,0031$) e aos 12 meses (92,6% vs. 64,5%; $p = 0,0128$). A percepção dos envolvidos no tratamento foram mensuradas pelo Questionário de Satisfação com a Medicação (TSQM), o grupo de liberação prolongada demonstrou aumento significativo na percepção de conveniência do tratamento ($p=0,0012$). Este resultado está diretamente ligado à posologia simplificada e à melhor tolerabilidade; não houve diferença significativa na satisfação global ou eficácia percebida entre os grupos, o que confirma que a mudança de formulação não comprometeu o controle dos sintomas bipolares. As escalas de humor demonstraram que a troca para a tecnologia de liberação prolongada é segura e eficaz na manutenção, as variações nas escalas YMRS (mania) e MADRS (depressão) foram comparáveis entre os grupos, indicando que a exposição total ao fármaco permanece adequada para a estabilização do humor mesmo com a redução dos picos plasmáticos.

Redução nos sintomas depressivos e de agressividade

No estudo Placini et al. (2025)⁵⁵, que avaliou a eficácia e a tolerabilidade do sulfato de lítio de liberação prolongada em adolescentes com transtorno bipolar, a pesquisa avaliou os sintomas clássicos de humor e desfechos críticos na juventude, como agressividade, ideação suicida e desregulação emocional. O tratamento com a formulação de liberação prolongada demonstrou benefícios estatisticamente significativos em múltiplos domínios psicopatológicos em relação à linha de base. Houve uma redução nos sintomas depressivos ao longo dos 12 meses, conforme medido pela escala CDRS ($b = - 0,0006$; $p_{adj} = 0,007$). No desfecho de agressividade (escala MOAS) também se obteve um declínio linear constante ao longo de todas as visitas ($b = - 0,0031$; $p_{adj} < 0,0001$). A tecnologia foi eficaz na redução da ideação suicida não estruturada ($b = - 0,0058$; $p_{adj} = 0,0340$) e na estabilização de comportamentos de autolesão não suicida (NSSI).

As características dos desfechos de eficácia e efeitos desejáveis da tecnologia neste Relatório estão descritas no Quadro 12.

Quadro 12. Caracterização dos desfechos de eficácia e efeitos desejáveis da tecnologia

Estudo	Desfechos de eficácia	Instrumento / Escala	Tipo de medida	Momento da avaliação
Barbuti et al. 2021 ⁵²	Sintomas maníacos; Sintomas depressivos; Manutenção.	CGI-BP (gravidade global); FAST (funcionamento); Avaliação da presença de efeitos colaterais	Contínua (mudança nas médias dos scores); Categórica (presença de efeitos e taxa de adesão).	Baseline (T0); 3 meses (T1); 6 meses (T2); 12 meses (T3).
Barbuti et al. 2025 ⁵³	Sintomas maníacos; Sintomas depressivos; Manutenção.	CGI-BP (gravidade global); FAST (funcionamento); MARS (adesão à medicação); BARS (breve avaliação de adesão).	Contínua (mudança nas médias dos scores); Categórica (presença de efeitos e taxa de adesão).	Baseline (T0); 3 meses (T1); 12 meses (T2); 18 meses (T3); 24 meses (T4).
Durbano et al. (2002) ⁵⁴	Sintomas maníacos; Sintomas depressivos; Manutenção.	MAS (escala de mania); MES (escala de melancolia); Níveis de Litemia	Contínua (escores das escalas e níveis séricos); Categórica (preferência do paciente e presença de efeitos colaterais)	Baseline (lítio tradicional); 30 dias; 60 dias; 120 dias; 180 dias.
Pelacchi et al. (2022) ⁵⁰	Tremor; Manutenção.	UKU (escala de efeitos colaterais); YMRS (escala de avaliação de mania jovem); MADRS (escala de avaliação de depressão); CGI-BP (gravidade global); TSQM (questionário de satisfação com o tratamento); Q-LES-Q-SF (questionário de satisfação e prazer com a vida - forma resumida).	Dicotômica (melhora do tremor ≥ 1 ponto); Contínua (scores das escalas)	Baseline; 1ª semana (primário); 4ª semana; 12ª semana.
Placini et al. (2025)	Sintomas maníacos; Sintomas depressivos; Manutenção.	YMRS (escala de avaliação de mania jovem); CDRS (escala de avaliação de depressão infantil); MOAS (escala modificada de agressão overt); C-SSRS (escala de avaliação da gravidade do suicídio de Columbia); CBCL-6/18 (inventário de comportamento infantil para crianças de 6 a 18 anos); DSHI (inventário de autolesão deliberada); LiSERS (escala de avaliação dos efeitos colaterais do lítio); AIMS (escala de movimentos involuntários anormais).	Contínua (scores e modelos de regressão); Categórica (eventos adversos).	Baseline (T0); 1 mês (T1); 2 meses (T2); 3 meses (T3); 5 meses (T4); 11 meses (T5).

Fonte: Elaboração própria.

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A evidência disponível indica que o tremor é o único evento adverso com redução estatisticamente significativa e sustentada associada ao uso do carbonato de lítio de liberação prolongada. Para outros eventos adversos, como sintomas gastrointestinais, sedação e queixas cognitivas, os estudos apontam apenas tendências ou reduções iniciais, sem manutenção de significância estatística no longo prazo ou sem testes formais de comparação. A caracterização dos desfechos de segurança e os resultados dos eventos adversos relatados nos estudos incluídos neste Relatório foram detalhados no Quadro 13 e Quadro 14 respectivamente.

Tremores, sintomas gastrointestinais e outros eventos adversos

O estudo de Barbuti et al. (2021)⁵² apontou que os efeitos indesejáveis foram mais prevalentes no grupo de liberação imediata, com tremores finos e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) ocorrendo com maior frequência do que no grupo de liberação prolongada em todas as visitas. Aos três meses, o tremor afetou 32,1% do grupo de liberação imediata contra apenas 7,7% do grupo de liberação prolongada ($p = 0,026$), enquanto sintomas gastrointestinais ocorreram em 32,1% no grupo de liberação imediata e 11,5% no grupo de liberação prolongada ($p = 0,069$). O ganho de peso foi reportado por 28,6% dos pacientes do grupo de liberação imediata e 19,2% dos pacientes do grupo de liberação prolongada ($p = 0,422$). Não foram registradas alterações clinicamente relevantes nos níveis de creatinina ou TSH durante o período de um ano.

No estudo de Barbuti et al. (2025)⁵³, com seguimento de 24 meses, foi observada uma tendência de melhor tolerabilidade da formulação de liberação prolongada. O tremor persistiu como o evento com diferença entre os grupos, atingindo 31,4% dos pacientes do grupo de liberação imediata contra 10,5% do outro grupo ao final de dois anos ($p = 0,027$). Efeitos cognitivos (sedação e prejuízo de memória) foram reportados por 22,2% do grupo de liberação imediata no início do tratamento, comparado a 6,9% no grupo de liberação prolongada ($p = 0,021$). Dos pacientes que descontinuaram por efeitos adversos intoleráveis, 8 (5,6%) pertenciam ao grupo de liberação imediata (motivado por sintomas gastrointestinais, poliúria e tremor) e 4 (2,8%) ao grupo de liberação prolongada (poliúria, peso e diarreia).

No estudo feito por Durban et al. (2002)⁵⁴, observou-se que a migração do lítio tradicional para a formulação de liberação prolongada resultou em uma redução da carga de eventos adversos. Antes da troca, 18,3% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso sob o regime padrão. Após o período de 30 dias com a tecnologia de liberação prolongada, apenas 9,1% mantiveram relatos de efeitos, aos 6 meses, apenas 1 paciente (6,7%) relatou sintomas (tremor moderado e boca seca). Sintomas como constipação (17,6%), poliúria (11,8%) e náusea (5,9%) presentes no regime de liberação imediata foram mitigados ou eliminados após a transição.

No estudo de Pelacchi et al. (2022)⁵⁰, o foco foi a reversão do tremor moderado a grave por meio de da troca para formulação liberação prolongada. Observou-se que 62,9% dos pacientes que migraram para a tecnologia de liberação prolongada apresentaram melhora do tremor já na primeira semana, em comparação a apenas 20,0% do grupo que manteve a formulação de liberação imediata ($p = 0,0006$). Essa superioridade na redução do tremor foi sustentada até a 12ª semana (92,6% vs 64,5%; $p = 0,0128$). Outros eventos leves incluíram ansiedade e insônia, sem diferenças significativas entre os grupos quanto à satisfação global com efeitos colaterais.

No estudo de Placini et al. (2025)⁵⁵, conduzido com adolescentes, os eventos adversos mais frequentes associados à liberação prolongada foram tremor distal fino, sede aumentada e poliúria. A taxa de interrupção por eventos adversos foi baixa (5,5%), ocorrendo em dois pacientes (um por tremor moderado e outro por evento adverso grave não especificado). Não foram detectadas alterações significativas no IMC, pressão arterial ou funções renais e tireoidiana durante o acompanhamento dos 12 meses.

Quadro 13. Eventos adversos dos artigos incluídos pelo parecerista

Estudo	Evento adverso	Grupo intervenção	Grupo comparador	Gravidade	Diferença entre grupos	Observações
Barbuti et al. 2021 ⁵²	Tremores; Sintomas Gastrointestinais	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Leve e moderada	Significativa (p = 0,026)	O grupo comparador apresentou 4x mais tremores que o grupo intervenção.
Barbuti et al. 2025 ⁵³	Tremores; Sintomas Gastrointestinais; Confusão mental.	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Moderada	Significativa (valor de p menor que 0,05 no terceiro mês)	A formulação do grupo intervenção permitiu que os níveis de lítio no sangue manterem mais estáveis.
Durbano et al. (2002) ⁵⁴	Tremores; Sintomas Gastrointestinais; Náusea.	Carbonato de lítio liberação prolongada	Sem comparador	Leve e moderada	Significativa	Todos os pacientes declararam preferir a dose única diária pela facilidade de uso e melhor tolerabilidade.
Pelacchi et al. (2022) ⁵⁰	Tremores	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Moderada	Significativa (p = 0,0006)	Foco principal na redução do tremor induzido pelo lítio após a mudança na formulação.
Placini et al. (2025) ⁵⁵	Tremores leves Aumento da polidipsia (sede) Aumento da poliúria (diurese) Acne Sintomas gastrointestinais Ganho de peso	Sulfato de lítio liberação prolongada	Sem comparador	Leve	Não se aplica	Estudo realizado em adolescentes; os efeitos colaterais foram considerados aceitáveis pela amostra.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 14. Caracterização dos desfechos de segurança e efeitos indesejáveis identificados

Estudo	Fonte da informação	Tipo de evento avaliado	Definição de evento grave	Monitoramento ativo
Barbuti et al. 2021 ⁵²	Relato espontâneo; Exames laboratoriais.	Tremores; Sintomas gastrointestinais; Efeitos cognitivos; Ganho de peso.	Nível de lítio > 1,5 mEq/L ou descontinuação do tratamento.	Consultas periódicas com checklist de sintomas e exames de lítemia, creatinina e TSH.
Barbuti et al. 2025 ⁵³	Relato espontâneo; Exames laboratoriais.	Tremores; Sintomas gastrointestinais; Efeitos cognitivos; Ganho de peso.	Nível de lítio > 1,5 mEq/L ou descontinuação do tratamento.	Consultas periódicas com checklist de sintomas e exames de lítemia, creatinina e TSH.
Durbano et al. (2002) ⁵⁴	Relato espontâneo exames laboratoriais	Tremor; Náusea; Sonolência; Poliúria; Ganho de peso.	Sintomas de toxicidade aguda relacionados aos picos plasmáticos	Avaliações clínicas frequentes e controle laboratorial da lítemia.
Pelacchi et al. (2022) ⁵⁰	Escala padronizada exames laboratoriais	Tremores; Sintomas gastrointestinais; Efeitos cognitivos; Ganho de peso.	Eventos Adversos Graves (SAES) conforme critérios ICH-GCP.	Avaliação sistemática pela escala UKU e monitoramento rigoroso da lítemia.
Placini et al. (2025) ⁵⁵	Escala padronizada exames laboratoriais	Tremor induzido pelo lítio Sintomas maníacos e depressivos Agressividade	Presença de ideação suicida estruturada ou atos de autolesão (NSSI).	Uso das escalas LISERS e AIMS, além de ECG, urinálise e exames de sangue mensais.

Fonte: elaboração própria

6.3.4 Considerações importantes

Uma limitação da evidência disponível é o fato de que parte dos estudos – Barbuti et al. (2021)⁵², Barbuti et al. (2025)⁵³, Pelacchi et al. (2022)⁵⁰ e Placini et al. (2025)⁵⁵ – avaliou formulações de lítio de liberação prolongada na forma de sulfato (Li_2SO_4), e não de carbonato (Li_2CO_3), que é a tecnologia demandada para incorporação. Essa diferença, embora relevante do ponto de vista metodológico, não inviabiliza a utilização desses estudos na análise.

O efeito terapêutico é determinado pelo íon lítio (Li^+), sendo comum às diferentes formulações; entretanto, os sais carbonato e sulfato diferem quanto à solubilidade e, conseqüentemente, ao perfil de absorção. O sulfato de lítio apresenta solubilidade maior do que o carbonato, o que tende a resultar em absorção mais rápida e maior flutuação das concentrações plasmáticas, mesmo em formulações de liberação prolongada. Por outro lado, a menor solubilidade do carbonato de lítio favorece maior previsibilidade da liberação, com atenuação adicional dos picos plasmáticos, T_{max} mais tardio e menor variação pico-vale⁵⁶.

Dessa forma, os resultados observados com sulfato de lítio de liberação prolongada não superestimam o benefício esperado para o carbonato, mas tendem a representar um cenário conservador. Portanto, a demonstração de melhor tolerabilidade e estabilidade clínica com o sulfato sustenta a aplicabilidade das evidências ao carbonato de lítio de liberação prolongada.

Entre os desfechos avaliados, o tremor foi o único evento adverso com diferença estatisticamente significativa a favor da liberação prolongada em longo prazo, observado em 5 dos 6 estudos incluídos, o que sugere consistência direcional do efeito. Entretanto, é importante destacar que um dos ensaios clínicos randomizados, o estudo Pelacchi et al. (2022)⁵⁰ incluiu exclusivamente pacientes com tremor moderado a grave previamente estabelecido, o que limita a generalização dos resultados desse estudo específico para a população global de pacientes em uso de lítio.

Os estudos analisados indicam tendência consistente de maior adesão ao tratamento com formulações de liberação prolongada, atribuída principalmente a menor frequência de eventos adversos, regime posológico simplificado e maior estabilidade dos níveis plasmáticos. Todavia, a diferença estatisticamente significativa na adesão foi observada predominantemente nos primeiros meses de seguimento, perdendo significância em avaliações de longo prazo. Esse achado sugere que o benefício em adesão pode estar mais relacionado à fase inicial de adaptação ao tratamento, com possível equalização posterior entre os grupos, especialmente em populações mais aderentes que permanecem em seguimento prolongado.

Quanto aos eventos adversos globais, 5 dos estudos incluídos demonstraram melhor perfil de tolerabilidade com a formulação de liberação prolongada, especialmente em relação a: tremor; sintomas gastrointestinais e desconforto subjetivo associado a picos de litemia.

Um aspecto importante observado foram as perdas de seguimento de participantes, com redução progressiva e expressiva do tamanho amostral ao longo do acompanhamento dos estudos observacionais e do ensaio clínico de

Durbano et al. (2002)⁵⁴. No estudo de Barbuti et al. (2021)⁵², estudo observacional prospectivo, as perdas de seguimento foram acentuadas e progressivas, constituindo uma limitação central do estudo. A amostra inicial foi de 70 pacientes. No primeiro ponto de seguimento (3 meses), apenas 54 (77%) pacientes permaneceram em acompanhamento. Aos 6 meses, o número caiu para 42 (60%) pacientes, e ao final de 12 meses, apenas 33 (47%) pacientes completaram o seguimento. Assim, houve uma perda acumulada de aproximadamente 53% da amostra inicial. As perdas ocorreram de forma contínua ao longo do tempo e os autores informaram que se deveram à “falta de disponibilidade ou comprometimento dos pacientes”, sem caracterização adicional e sem avaliação de associação com desfechos ou com a intervenção. Essa magnitude e padrão temporal das perdas impactam fortemente a validade interna, a consistência dos resultados e a interpretação causal.

6.4 Análise de risco de viés

Para análise do risco de viés das revisões sistemáticas, o demandante utilizou a AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*.




Em relação ao ensaio clínico randomizado de Pelacchi et al. (2022)⁵⁰, o demandante utilizou a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0), na qual foram analisados os domínios processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho, seleção do resultado reportado, e viés geral para o estudo.

Em relação aos estudos identificados na busca realizada pelo parecerista, conforme as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde^{57,58}, a avaliação do risco de viés dos ECR foi realizada por meio da ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0).

No estudo de Pelacchi et al., (2022)⁵⁰, embora o avaliador dos desfechos fosse cego, os participantes também estavam cientes da intervenção, e alguns desfechos dependeram do relato do próprio paciente, justificando risco de viés no domínio de mensuração dos desfechos.

Figura 5. Análise do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0

ID	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1	Pelacchi et al. (2021)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Remissão dos sintomas	!	!	+	-	+	-
1	Pelacchi et al. (2021)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Eventos adversos	!	!	+	-	+	-

	Baixo risco	D1	Processo de randomização
	Algumas preocupações	D2	Desvio das intervenções pretendidas
	Alto risco	D3	Dados faltantes do desfecho
		D4	Mensuração do desfecho
		D5	Seleção dos resultados reportados

Fonte: elaboração própria.

Para os estudos observacionais^{52,53}, utilizou-se a ferramenta ROBINS-I (versão 2, atualizada em novembro de 2025). Na avaliação pelo ROBINS-I, os estudos observacionais foram penalizados por confundimento, uma vez que fatores prognósticos relevantes não foram adequadamente controlados, limitando a comparabilidade entre os grupos e a inferência causal. Adicionalmente, observou-se perda relevante de participantes ao longo do seguimento, sem evidência de que os dados ausentes fossem independentes da intervenção ou dos desfechos. Por fim, a mensuração dos desfechos baseada em autorrelato e em avaliações clínicas não padronizadas, sem cegamento

Figura 6. Análise do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Geral	
Barbuti et al. (2021)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Remissão de sintomas	!	+	+	X	!	+	X	● Baixo risco
Barbuti et al. (2021)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Eventos adversos	!	+	+	X	!	+	X	● Algumas preocupações
Barbuti et al. (2025)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Remissão dos sintomas	!	+	+	X	!	+	X	● Alto risco
Barbuti et al. (2025)	Sulfato de lítio liberação prolongada	Carbonato de lítio liberação imediata	Eventos adversos	!	+	+	X	!	+	X	● Crítico

D1	Confundimento
D2	Classificação das intervenções
D3	Seleção dos participantes do estudo
D4	Dados faltantes
D5	Mensuração dos desfechos
D6	Seleção dos resultados reportados

Fonte: elaboração própria.

Para os estudos sem braço comparador (Durbano et al. (2002)⁵⁴ e Placini et al. (2025)⁵⁵) ainda não há uma ferramenta específica para avaliação da qualidade metodológica e risco de viés validada recomendada pela colaboração Cochrane ou pelas Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde. Por isso, partiu-se da premissa de que estes estudos apresentam alto risco de viés.

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A certeza geral da evidência foi classificada como muito baixa a baixa, em razão do elevado risco de viés identificado nos estudos incluídos, particularmente relacionado à mensuração dos desfechos, perdas de seguimento e confundimento nos estudos observacionais. Além disso, houve rebaixamento por inconsistência devido possibilidade concomitante de erros do tipo I e tipo II, decorrente do baixo número de participantes e do caráter exploratório das análises, indicando que os resultados devem ser interpretados como preliminares.

Quadro 15. Resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para o estudo Pelacchi et al. (2022)

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carbonato de lítio liberação prolongada	carbonato de lítio liberação imediata	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Melhora do tremor

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	37	36	25 vs. 20	92,6 vs. 64,5	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	----	----	-----------	---------------	------------------------------	---------

Eventos adversos

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	37	36	não estimável	n/a	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----	----	---------------	-----	----------------------------	---------

a. O desfecho é mensurado a partir do relato do próprio participante, sem cegamento do participante quanto à intervenção recebida. Como se trata de um ensaio aberto, os participantes tinham conhecimento da formulação de lítio utilizada, o que pode influenciar a percepção, o relato e a intensidade atribuída aos sintomas avaliados.

b. Para os desfechos de eficácia e manutenção, a evidência é indireta porque os estudos foram desenhados para avaliar segurança/tolerabilidade

Quadro 16. Resultados da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os estudos observacionais

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	carbonato de lítio liberação prolongada	carbonato de lítio liberação imediata	Relativo (IC 95%)	Absoluto (95% CI)		

Remissão dos sintomas

2	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^b	nenhum	104	109	não estimável	n/a	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---------------	-----	------------------------------------	---------

Eventos adversos

2	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^b	nenhum	104	109	não estimável	n/a	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---------------	-----	------------------------------------	---------

a. Limitações metodológicas relevantes nos domínios de mensuração dos desfechos e perda de participantes, que comprometem de maneira substancial a confiabilidade das estimativas.

b. Autores reconhecem explicitamente a possibilidade concomitante de erros do tipo I e tipo II para o estudo Barbuti et al. (2021), decorrente do baixo número de participantes e do caráter exploratório das análises, afirmando que os resultados devem ser considerados preliminares.

6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação à eficácia, considerando os estudos que comparam o lítio de liberação prolongada com o lítio de liberação imediata, a evidência disponível não demonstra diferenças consistentes entre os grupos em termos de controle dos sintomas do transtorno bipolar. Os desfechos clínicos avaliados (sintomas maníacos, depressivos ou estabilidade do humor) evoluem de forma semelhante ao longo do seguimento, e os estudos não foram desenhados para testar superioridade clínica entre formulações. Nos estudos sem grupo comparador, os resultados apontam melhora clínica ao

longo do tempo. Nesse sentido, as evidências avaliadas indicam que não há diferença clinicamente relevante entre as formulações de liberação prolongada e imediata.

Em relação à adesão ao tratamento, há indicação de melhor adesão ou maior satisfação relacionada à conveniência da formulação de liberação prolongada, especialmente associada à redução da frequência de doses e à percepção de melhor tolerabilidade, como observado no estudo de Barbuti et al. (2025)⁵³, de forma estatisticamente significativa ao longo de todo o período de 24 meses. No entanto, no estudo de Barbuti et al. (2021)⁵², essa diferença foi atenuada ao longo do tempo, e os dados não foram conclusivos sobre a vantagem da liberação prolongada em relação à adesão quando analisados em períodos mais longos. Além disso, as altas taxas de perdas de seguimento em ambos os estudos observacionais introduzem algumas incertezas na análise das evidências.

Quanto aos eventos adversos, o conjunto das evidências é mais consistente quando a comparação se dá entre formulações de lítio. Os estudos indicam que, de modo semelhante ao observado para a adesão, há diferença no início do tratamento, com menor frequência ou menor intensidade de eventos adversos no grupo tratado com lítio de liberação prolongada. Ao longo do seguimento, essa diferença tende a se reduzir, não sendo observada de forma estatisticamente significativa nas avaliações finais. A principal exceção é o tremor fino, que permanece menos frequente ou menos intenso com a formulação de liberação prolongada.

Portanto, as evidências disponíveis indicam que o lítio de liberação prolongada apresenta eficácia semelhante à formulação de liberação imediata, sem diferenças clínicas relevantes entre os grupos. Em relação à adesão, os estudos disponíveis não permitem conclusões robustas sobre a manutenção do benefício da formulação de liberação prolongada ao longo do tempo. Foi observada uma vantagem associada à formulação de liberação prolongada, com evidências discordantes sobre sua persistência no longo prazo. Quanto à segurança, há indicação de menor frequência de eventos adversos, destacando-se o tremor, quando comparado ao lítio de liberação imediata.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

7.1.1 Descrição do modelo

O demandante conduziu uma avaliação econômica de custo-efetividade (ACE) para estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do carbonato de lítio de liberação prolongada no tratamento do transtorno bipolar. A ACE comparou o carbonato de lítio de liberação prolongada ao carbonato de lítio de liberação imediata e foi elaborada no Microsoft® Excel® a partir de um modelo de árvore de decisão. As características da ACE elaborada pelo demandante foram analisadas pelo parecerista conforme o modelo disponibilizado. Verificou-se que, embora o horizonte temporal tenha sido descrito no dossiê e no modelo do demandante como 5 anos, todos os cálculos de custos foram feitos para o período de 1 mês e, posteriormente, multiplicados por 12 para a obtenção da estimativa anual.

Importante ressaltar que o demandante encaminhou para a análise crítica um dossiê, contendo as descrições das análises realizadas, e um arquivo em Excel®, contendo as análises realizadas. Cada um desses documentos apresenta resultados divergentes, tanto para a ACE quanto para a Análise de Impacto Orçamentário (AIO).

Nesse sentido, o Quadro 17 resume as principais características da ACE desenvolvida pelo demandante, ajustado conforme análise do parecerista.

Quadro 17. Principais características da ACE desenvolvida pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-efetividade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Carbonato de lítio de liberação prolongada X carbonato de lítio de liberação imediata	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com transtorno bipolar	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Tremores	Adequado, apesar de não ser recomendado pela Diretriz de Avaliação Econômica o uso de desfechos de segurança nas ACE
Cenário	Tratamento de manutenção	Adequado.
Dados de eficácia	Ensaio clínico randomizado de Pelacchi e colaboradores (2022) ⁵⁰	Parcialmente adequado. Foi realizada extrapolação do que seria redução do tremor para não ocorrência de tremor.
Horizonte temporal	5 anos	O horizonte temporal considerado na ACE foi de 1 mês, posteriormente multiplicado 12

Parâmetro	Especificação	Comentários
		para se obter as estimativas em 1 ano de tratamento.
Taxa de desconto	Não aplicado	Adequado, considerando estritamente o horizonte temporal limitado. Um horizonte temporal maior com aplicação da taxa poderia ser mais adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	BPS e SIGTAP	Parcialmente adequado. Outros custos mereciam ser incluídos no modelo.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Árvore de decisão	Parcialmente adequado. Uma árvore de decisão não suporta o uso crônico do medicamento, principalmente se tratando do tratamento de manutenção.
Pressupostos do modelo	Todos os pacientes com tremores utilizariam propranolol comprimido 40 mg duas vezes ao dia.	Parcialmente adequado. A extrapolação pode não condizer com a realidade.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade probabilística Monte Carlo	Parcialmente adequado. O demandante adota uma estimativa paramétrica e limites de variação para a ocorrência de tremores menores do que as demonstradas no ensaio clínico.

Fonte: autoria própria

7.1.2 Premissas consideradas no modelo

De acordo com o modelo de árvore de decisão, para cada uma das alternativas, havia duas possibilidades: ocorrência de tremor (com tremor) e ausência de tremor (sem tremor). A Figura 7 representa a árvore de decisão elaborada pelo demandante em sua ACE.

Figura 7. Árvore de decisão elaborada pelo demandante em sua ACE



Fonte: dossiê do demandante

7.1.3 Custos

No modelo, apresentado no dossiê do demandante, foram considerados os custos com a aquisição das duas formas de liberação do carbonato de lítio (imediate e prolongada) e do propranolol, neste caso para o tratamento do tremor. Consideraram-se ainda custos com a dosagem do lítio e de consulta médica para acompanhamento do quadro de transtorno bipolar. O Quadro 18 detalha os parâmetros de custos utilizados no modelo de custo-efetividade do dossiê do demandante.

Quadro 18. Parâmetros de custos que parametrizaram o modelo de custo-efetividade do demandante

Medicamento	Custo unitário	Quantidade	Custo mensal	Referência
Carbonato de lítio liberação prolongada 450 mg comprimido	R\$ 0,50	60	R\$ 30,00	Dossiê do demandante
Carbonato de lítio liberação imediata 300 mg comprimido	R\$ 0,35	90	R\$ 31,50	BPS
Propranolol 40 mg comprimido	R\$ 0,06	60	R\$ 3,60	BPS
Dosagem de lítio	R\$ 2,25	4	R\$ 9,00	SIGTAP
Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	1	R\$ 10,00	SIGTAP

Fonte: adaptado do demandante.

De acordo com a probabilidade de ocorrência de tremores, o paciente que apresentasse tremor em cada uma das duas alternativas, utilizaria dois comprimidos de propranolol 40 mg ao dia. Todos os pacientes ainda realizariam uma consulta médica e quatro dosagens de lítio por mês. Dessa forma, o custo mensal estimado com o tratamento com carbonato de lítio liberação prolongada seria de R\$ 49,51 e o custo mensal com o tratamento com o carbonato de lítio liberação imediata seria de R\$ 52,35.

No arquivo em Excel® do demandante existem duas tabelas que contém os valores de custos com os medicamentos. Na aba “Parâmetros” são apresentados os custos com os medicamentos nos valores de R\$ 88,51 para lítio de liberação prolongada e R\$ 92,85 para lítio de liberação imediata. Na aba “custos” os valores correspondem 120 comprimidos de lítio de liberação prolongada (R\$ 60,00), 180 comprimidos de lítio de liberação imediata (R\$ 63,00) e 8 dosagens de lítio (R\$ 18,00).

7.1.4 Probabilidades e parâmetros de eficácia

As probabilidades de ocorrência de tremor foram extraídas do estudo de Pelacchi et al, (2022)⁵⁰, que incluiu pacientes ambulatoriais (18 a 65 anos) com diagnóstico de transtorno bipolar tipos I ou II, em estado de estabilidade clínica e que apresentavam tremores persistentes e significativos decorrentes do uso do carbonato de lítio liberação imediata. A intervenção do estudo foi o sulfato de lítio 660 mg de liberação prolongada, não o carbonato de lítio liberação prolongada de 450 mg.

O modelo econômico adotado pelo demandante utilizou a melhora dos tremores (medida através de escala) como desfecho primário de tolerabilidade. Tal desfecho foi extrapolado, no modelo, para ocorrência de tremores. Os dados revelam que o carbonato de lítio liberação prolongada apresenta um perfil de segurança superior, com uma probabilidade de melhora de tremores de 51,4%, frente a 14,3% observados na formulação de liberação imediata. Essa diferença representaria uma redução absoluta de risco de 37,1%, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0031$)⁵⁰.

7.1.5 Demais análises

A análise de sensibilidade probabilística adotada pelo demandante baseou-se na quantificação das incertezas inerentes aos parâmetros de custo e efetividade realizando mil simulações de Monte Carlo.

7.1.6 Resultado

Na análise apresentada no dossiê do demandante, os custos anuais dos tratamentos foram obtidos a partir da multiplicação dos custos mensais estimados por 12 (12 meses). Nesse sentido, o carbonato de lítio liberação prolongada teve o custo anual estimado em R\$ 594,20. O custo anual do tratamento com o carbonato de liberação imediata foi estimado em R\$ 628,20, um custo incremental de - R\$ 34,03. A chance de tremores para o carbonato de lítio liberação prolongada foi 14,3% e para a forma liberação imediata foi de 51,4%, com uma redução da ocorrência de tremores de - 37,1%. Dessa forma, segundo o modelo do dossiê demandante, o carbonato de lítio liberação prolongada foi classificado como uma alternativa dominante. Ressalta-se que o parecerista foi capaz de reproduzir o modelo e obter os mesmos resultados que os apresentados no dossiê do demandante.

Quadro 19. Resultados da ACE do dossiê do demandante para o carbonato de lítio de liberação prolongada versus carbonato de lítio de liberação imediata

Tecnologia	Custo do tratamento	Efetividade (chance de tremores)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (chance de tremores)	RCEI (R\$/chance de tremores)
Carbonato de lítio (lib. imediata)	R\$ 628,20	51,4%	-	-	-
Carbonato de lítio (lib. Prolongada)	R\$ 594,20	14,3%	- R\$ 34,00	- R\$ 37,1%	Dominante

Fonte: Dossiê do demandante.

Na análise apresentada no arquivo em Excel® do demandante, foram identificados dois custos diferentes para os medicamentos, descritos no item 7.1.3. Custos. Na tabela da aba “Custos” os demais valores permanecem iguais ao do modelo do dossiê, no entanto os resultados na ACE não guardam relação com esses custos. O parecerista não foi capaz de reconstruir o modelo, dada a falta de relacionamento entre as variáveis dispostas no arquivo de Excel® relativos aos custos do tratamento. A Figura 8 mostra o resultado da ACE do arquivo em Excel® do demandante.

Figura 8. Resultado da ACE do arquivo em Excel® do demandante

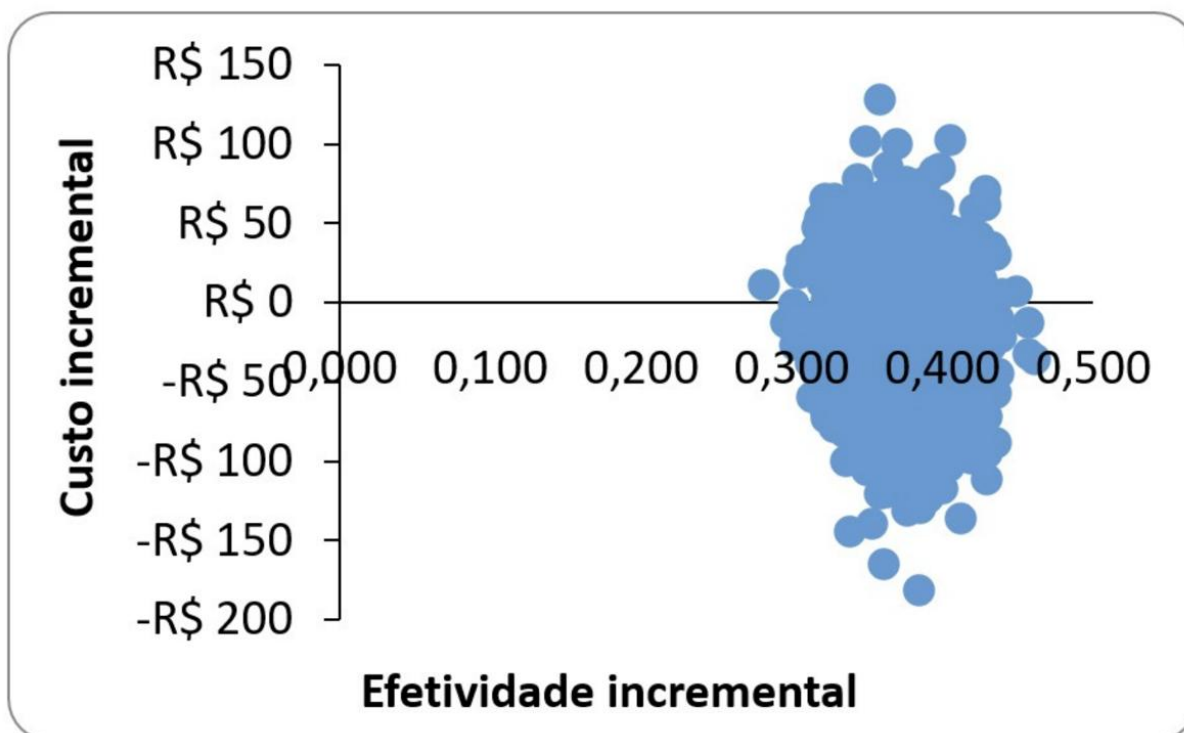
Comparadores	Custos (por ano)	Custo incremental	Chance de tremores	Redução nas chances de tremores	ICER - Diagnóstico correto
Lítio 450mg CR	R\$ 1.062,2	-R\$ 52,03	0,143	0,371	Dominante
Lítio 300mg LI	R\$ 1.114,2		0,514		

Fonte: modelo econômico em Excel® do demandante.

7.1.7 Análise de sensibilidade probabilística

Segundo o demandante, o resultado da análise probabilística revela que supostamente, a maioria dos pontos de dispersão se concentram na região direita do plano de custo-efetividade, sugerindo que, na maioria das simulações, o carbonato de lítio de liberação prolongada esteve consistentemente associado a maior efetividade em comparação ao carbonato de lítio de liberação imediata. A Figura 9 ilustra o gráfico de dispersão obtido na análise de sensibilidade conduzida por ele.

Figura 9. Gráfico de dispersão obtido na análise de sensibilidade



Fonte: dossiê do demandante

7.1.8 Considerações sobre o modelo do demandante

O demandante apresentou duas ACE: uma no seu dossiê e outra no arquivo de Excel® encaminhado para análise. A definição de qual dos modelos deve ser considerado para análise é o primeiro ponto a ser considerado nessa análise crítica. São ainda necessárias algumas considerações sobre alguns parâmetros de custos incluídos no modelo. O custo unitário do carbonato de lítio 300 mg liberação imediata e do propranolol comprimido de 40 mg obtidos via BPS carregam uma imprecisão. É difícil definir um preço unitário específico para cada um dos dois medicamentos, dado que eles são comprados por cada um dos mais de 5.500 municípios brasileiros, cada um com seu tamanho de população, organização administrativa, localização e características epidemiológicas que resultam em custos unitários que apresentam uma ampla variação. Essa incerteza na definição do custo dos dois medicamentos deve ser considerada como uma limitação que pode reduzir a certeza sobre a RCEI obtida.

Sobre os demais custos médicos, além da aquisição dos medicamentos, o demandante se limitou a incluir no modelo apenas o custo com a dosagem de lítio e numa frequência de quatro dosagens por mês, segundo o modelo. No entanto, segundo o PCDT de transtorno bipolar tipo I¹⁸, o uso do carbonato de lítio demanda a dosagem do lítio duas vezes a cada ano e ainda a dosagem de TSH e cálcio sérico. É provável que ajustes nestes custos alterem pouco os custos de tratamento de cada uma das formas de carbonato de lítio, mas, considerando que eles incidiriam sobre a tecnologia avaliada e seu comparador, os ajustes podem não causar alteração na RCEI obtida.

O pressuposto de que todos os pacientes com tremores utilizariam dois comprimidos de propranolol 40 mg ao dia não encontra respaldo consistente na literatura. Isso pode superestimar levemente os custos individuais com os dois tratamentos, mas é pouco provável que isso afete consideravelmente a RCEI obtida.

Embora o estudo de Pelacchi et al, (2022)⁵⁰ tenha avaliado a eficácia e segurança do sulfato de lítio, a extrapolação para o carbonato de lítio pode ser tecnicamente válida, uma vez que o desfecho de eficácia é mediado pelo íon lítio, comum a ambas as apresentações. Consequentemente, os benefícios clínicos observados com o sulfato de liberação prolongada, como a redução significativa de tremores, teoricamente, não superestimariam o desempenho do carbonato.

Método de modelagem

A utilização de uma árvore de decisão apresenta limitações relevantes quando aplicada ao transtorno bipolar, uma condição crônica, recorrente e caracterizada por transições repetidas entre diferentes estados clínicos, como depressão, mania/hipomania e remissão. Embora o modelo represente adequadamente a ocorrência de eventos adversos na comparação entre formulações com o mesmo princípio ativo, esse tipo de estrutura não permite refletir a natureza dinâmica e cíclica da doença ao longo do tempo, sobretudo quando se refere às recaídas, recorrências e aos períodos de manutenção.

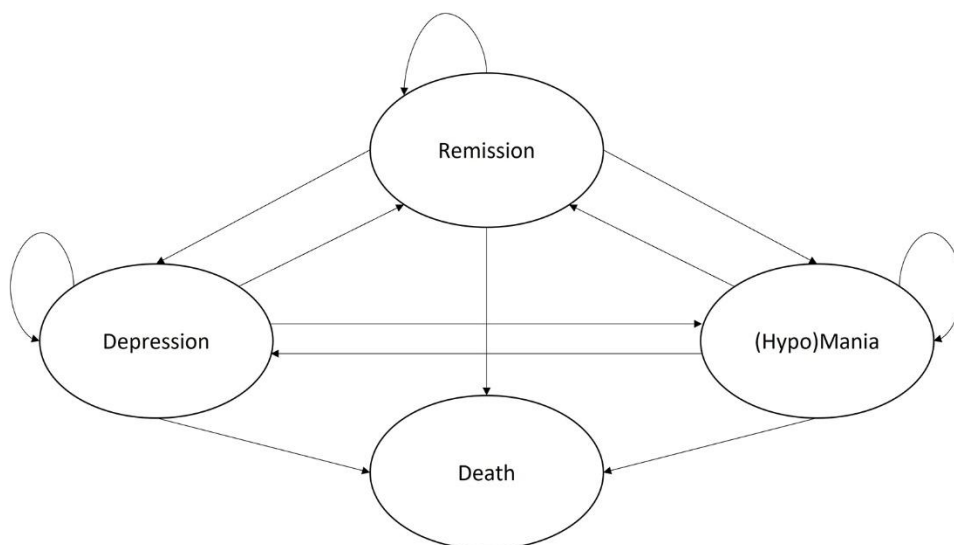
A literatura de avaliação econômica em transtorno bipolar demonstra de forma consistente a predominância do uso de modelos de Markov, considerados mais adequados para representar doenças crônicas com estados de saúde recorrentes. Estudos como o de Rajagopalan et al. (2015)⁵⁹ empregaram um modelo de Markov, ainda que em horizonte temporal curto, para avaliar a custo-efetividade de lurasidona versus quetiapina de liberação prolongada na depressão bipolar, utilizando como desfecho a remissão dos sintomas.

De forma semelhante, Woodward et al. (2010)⁶⁰ adotaram um modelo de Markov para avaliar estratégias de tratamento de manutenção no transtorno bipolar tipo I, incorporando múltiplos comparadores e transições entre estados de eutímia, mania e depressão. O estudo de Calvert et al. (2006)⁶¹ também utilizou uma estrutura de Markov para estimar a razão de custo-efetividade incremental da lamotrigina na manutenção do transtorno bipolar tipo I, reforçando a adequação desse tipo de modelo para representar a progressão clínica da doença. Adicionalmente, a revisão sistemática conduzida por Ha et al. (2022)⁶² identificou que os modelos de Markov são os mais frequentemente utilizados em estudos de custo-efetividade baseados em modelagem na área de saúde mental, incluindo transtornos psiquiátricos crônicos.

Nesse contexto, destaca-se o modelo desenvolvido por Kleijburg et al. (2022)⁶³, que propõe uma estrutura conceitual de Markov especificamente desenhada para o transtorno bipolar, em conformidade com diretrizes metodológicas da ISPOR. A partir de uma revisão de escopo sobre a progressão da doença, os autores identificaram múltiplos estados clínicos relevantes e consolidaram um modelo com quatro estados principais, depressão, (hipo)mania, remissão e morte, com ciclo trimestral e possibilidade de horizonte vitalício, conforme descrito na Figura 10. Esse modelo,

adaptado de Ekman et al. (2012)⁶⁴ e validado por painel de especialistas, ilustra de forma robusta como as transições recorrentes entre estados podem ser representadas de maneira coerente com a história natural do transtorno bipolar.

Figura 10. Modelo conceitual final de Markov para o tratamento do transtorno bipolar



Notas: *remission* (remissão); *(hypo)mania* (hipo)mania; *depression* (depressão); *death* (morte). Fonte: Kleijburg et al. (2022)⁶³ e Ekman et al. (2022)⁶⁴.

Embora os modelos de Markov sejam mais adequados para esse contexto, a aplicação prática dessa abordagem depende da disponibilidade de dados adequados de probabilidade de transição entre os estados de saúde para a intervenção avaliada. No caso do carbonato de lítio, não foram identificados dados específicos de probabilidade de transição entre os diferentes estágios do transtorno bipolar que permitissem a parametrização de um modelo de Markov.

Nesse sentido, a utilização de uma árvore de decisão poderia ser considerada parcialmente adequada, desde que restrita a um horizonte temporal curto e a desfechos específicos, como a ocorrência de tremor. Nessa situação, a árvore de decisão funciona como uma aproximação metodológica para avaliar eventos pontuais, mas não substitui, do ponto de vista conceitual, a modelagem de longo prazo necessária para captar adequadamente a complexidade clínica do transtorno bipolar. Assim, a escolha do modelo pelo demandante pode ser compreendida como uma solução metodológica condicionada à disponibilidade de dados, embora apresente limitações relevantes para a representação integral do curso da doença.

7.2 Análise de Impacto Orçamentário

7.2.1 Descrição do modelo do demandante

Cálculo de população elegível

A população foi definida com base em demanda aferida. Para isso, foram utilizados dados do DATASUS. Em seu modelo econômico, para a definição da população elegível, o demandante procedeu da seguinte forma: a) estimativa da

população usuária do SUS, b) estimativa da população no SUS com o CID-10: F31 (transtorno afetivo bipolar), c) população do SUS em tratamento farmacológico com o código SIGTAP 02.02.07.025-5 (dosagem de lítio).

Em seu dossiê, o demandante explicou que se baseou na combinação de pacientes diagnosticados com o CID 10: F31 (transtorno afetivo bipolar) com o registro de dispensação do medicamento lítio através do código SIGTAP 02.02.07.025-5 (dosagem de lítio). O demandante destacou que essa combinação permitiu identificar a população de pacientes que se encontra em tratamento farmacológico no SUS.

Por fim, o demandante concluiu que a população usuária do SUS com diagnóstico F31 em tratamento com lítio foi estimada em 30.736 pacientes para o ano de 2025. Foi apresentada a projeção de crescimento com Taxa de Crescimento Anual Composta de 28,65%, alcançando a estimativa de 84.195 pacientes em 2029. O Quadro 20 apresenta passo a passo as estimativas estabelecidas pelo demandante.

Quadro 20. Passo a passo das estimativas estabelecidas no cálculo de população elegível da AIO do demandante

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029	Referência
População usuária do SUS	161.673.118	159.587.903	158.824.149	157.989.824	157.086.803	Calculado – IBGE/ANS
População (SUS) com CIDF31	71.693	75.483	79.474	83.676	88.100	TabNet - DATASUS
População (SUS) em tratamento farmacológico com 0202070255	175.461	183.069	191.007	199.290	207.931	TabNet - DATASUS
População (SUS) com CIDF31 em Tratamento com 0202070255	30.736	39.542	50.871	65.445	84.195	TabNet - DATASUS

Fonte: modelo do demandante

Cenários e *market share*

O demandante definiu que o cenário atual da AIO seria composto apenas por carbonato de lítio de liberação imediata ao longo do horizonte temporal. No cenário proposto, com a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada, este medicamento concorreria com o carbonato de lítio de liberação imediata em participação no mercado. Neste cenário, o carbonato de lítio de liberação prolongada iniciaria o primeiro ano após incorporação sendo utilizado por 5% dos pacientes elegíveis. Essa taxa aumentaria 5% a cada ano encerrando o quinto ano em 25%. O carbonato de lítio liberação imediata teria participação de mercado complementar. O Quadro 21 apresenta os cenários de AIO elaborados pelo demandante e os padrões de taxa de *market share* definidos.

Quadro 21. Cenários de AIO elaborados pelo demandante e padrões de taxa de *market share* definidos

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
CENÁRIO ATUAL					
Carbonato de lítio liberação prolongada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Carbonato de lítio liberação imediata	30.736 (100%)	39.542 (100%)	50.871 (100%)	65.445 (100%)	84.195 (100%)
CENÁRIO PROPOSTO					
Carbonato de lítio liberação prolongada	1.537 (5%)	3.954 (10%)	7.631 (15%)	13.089 (20%)	21.049 (25%)
Carbonato de lítio liberação imediata	29.199 (95%)	35.588 (90%)	43.240 (85%)	52.356 (80%)	63.146 (75%)

Fonte: dossiê do demandante

Custos

O custo anual com o tratamento com carbonato de lítio de liberação prolongada foi estimado pelo demandante em R\$ 594,20 por paciente. O custo anual com a forma de liberação imediata foi estimado em R\$ 628,20. Tais custos são fruto da ACE apresentada no dossiê do demandante, apresentada na subseção 7.1. Avaliação Econômica. Na AIO também são apresentados resultados diferentes quando comparados o dossiê do demandante e o arquivo em Excel® enviados para avaliação. A divergência entre os modelos encontra-se na forma de cálculo dos custos, conforme apresentado na descrição do modelo de ACE.

Pressupostos do modelo

O demandante estabeleceu que não haveria diferença entre as taxas de adesão das duas formas de liberação do lítio, sem impacto na frequência de realização de consultas médicas ou necessidade de realização de exames laboratoriais.

7.2.2 Resultados

Foram encontrados dois resultados para a AIO do demandante, um no modelo econômico e outro em seu dossiê, ambos diferentes entre si. Não foram encontradas explicações para a apresentação de dois resultados de AIO.

De acordo com o resultado da AIO no dossiê demandante, o custo da incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada variaria entre R\$ 19.256.210 a R\$ 52.175.598 entre o primeiro e o quinto ano. Ainda segundo o demandante, o impacto orçamentário seria de uma economia variando entre R\$ 52.293 e R\$ 716.230 entre o primeiro e o quinto ano. Em um período de 5 anos a economia acumulada poderia chegar a R\$ 1,6 milhões. A

Figura 11 apresenta em detalhes o resultado da AIO elaborada presente no dossiê do demandante.

Figura 11. Detalhes do resultado da AIO presente no dossiê do demandante

Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 19.308.503	R\$ 24.840.389	R\$ 31.957.160	R\$ 41.112.887	R\$ 52.891.729
Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 19.256.210	R\$ 24.705.839	R\$ 31.697.512	R\$ 40.667.504	R\$ 52.175.498
Impacto Orçamentário	-R\$ 52.293	-R\$ 134.550	-R\$ 259.648	-R\$ 445.382	-R\$ 716.230

Fonte: dossiê do demandante

De acordo com o resultado da AIO do arquivo de Excel® do demandante, a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada resultaria em economia variando entre R\$ 79.955 e R\$ 1.095.108 entre o primeiro e o quinto ano. A Figura 12 apresenta em detalhes o resultado da AIO do arquivo de Excel® do demandante.

Figura 12. Detalhes do resultado da AIO presente no modelo econômico do demandante

Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 34.246.199	R\$ 44.057.735	R\$ 56.680.276	R\$ 72.919.175	R\$ 93.810.518
Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 34.166.243	R\$ 43.852.009	R\$ 56.283.277	R\$ 72.238.190	R\$ 92.715.410
Impacto Orçamentário	-R\$ 79.955	-R\$ 205.725	-R\$ 396.998	-R\$ 680.984	-R\$ 1.095.108

Fonte: modelo econômico do demandante

O demandante também elaborou uma análise de sensibilidade, considerando apenas os custos com a aquisição dos medicamentos. Neste caso, os resultados do dossiê e do modelo econômico se mostraram idênticos. De acordo com a análise de sensibilidade, o impacto orçamentário variaria entre economias de R\$ 60.468 e 828.199 entre o primeiro e quinto ano após incorporação. A Figura 13 apresenta em detalhes o resultado da análise de sensibilidade da AIO elaborada pelo demandante.

Figura 13. Detalhes do resultado da análise de sensibilidade da AIO elaborada pelo demandante

Considerando somente custos de aquisição					
Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 19.644.474	R\$ 25.272.616	R\$ 32.513.221	R\$ 41.828.258	R\$ 53.812.054
Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 19.584.006	R\$ 25.117.032	R\$ 32.212.982	R\$ 41.313.249	R\$ 52.983.855
Impacto Orçamentário	-R\$ 60.468	-R\$ 155.584	-R\$ 300.239	-R\$ 515.009	-R\$ 828.199

IC95%	-182168,7 ; 79987,5	-468171, ; 205049,6	-902792,5 ; 394719,7	-1547879,7 ; 675944,9	-2488464,7 ; 1085759,1
IC95% inf	-182168,7	-468171,	-902792,5	-1547879,7	-2488464,7
IC95% sup	79987,5	205049,6	394719,7	675944,9	1085759,1

Fonte: dossiê do demandante

7.2.3 Considerações sobre a AIO do demandante

O cálculo de população elegível não foi detalhadamente descrito. Não foi explicada a relação entre tratamento farmacológico e o procedimento de dosagem de lítio ao longo das estimativas. Há dúvidas em torno da relação entre as diferentes estimativas apresentadas. O parecerista tentou reproduzir as estimativas utilizando como base projeções populacionais do IBGE e dados obtidos através do DATASUS (morbidade hospitalar e produção ambulatorial). Nas estimativas iniciais do cálculo, chegou-se a valores próximos aos apresentados. No entanto, a relação entre os diferentes parâmetros não ficou clara.

O uso de uma taxa de crescimento anual composta, que leva a população com transtorno bipolar praticamente triplicar em 5 anos também não foi explicado e não foram indicadas referências que possam justificar o uso de tal taxa. Nesse sentido, é necessário que o demandante esclareça completamente o cálculo para que se possa analisar criticamente o tamanho da população elegível.

Com relação à taxa de *market share* aplicada, pode-se considerar que o alcance de apenas 25% de participação no mercado em cinco anos seja um *market share* bastante limitado, dado que o carbonato de lítio de liberação prolongada oferece melhor segurança.

Na análise apresentada no dossiê do demandante, o custo com o tratamento anual do carbonato de lítio liberação prolongada e do carbonato de lítio liberação imediata foram definidos a partir de um modelo de árvore de decisão que considerou não somente o custo com a aquisição dos medicamentos, mas também custos com consultas médicas, tratamento do tremor (reação adversa ao carbonato de lítio) e dosagem de lítio. Destaca-se que essa AIO herda o foco nos custos com a reação adversa ao tremor. Herda ainda as limitações identificadas no modelo de custo efetividade, limitações detalhadas na subseção **7.1.7**, que destacam limitações de parâmetros, como os custos incluídos no modelo. Ressalta-se dentre as limitações a amplitude do valor unitário do comparador, o lítio de liberação imediata, que em média, custa menos que o valor definido pelo demandante. Acrescenta-se que a AIO apresentada nas planilhas de Excel® do demandante apresentam valores diferentes, devidos principalmente às diferenças nos valores de custos, que não puderam ser reconstruídos pelo parecerista.

O demandante estabeleceu que os pacientes usariam diariamente três comprimidos do carbonato de lítio de liberação imediata ou dois comprimidos de liberação prolongada. Segundo a bula do medicamento, a quantidade de comprimidos diários que podem ser usados no tratamento com ambas as formas de liberação é ampla, entre 2 e 6 comprimidos da forma de liberação imediata e entre 2 e 4 comprimidos da liberação prolongada. Variações na quantidade de comprimidos ocorrem durante as fases de tratamento, aguda e fase de manutenção. Portanto, é necessário considerar que houve uma simplificação em um parâmetro importante do modelo. Parâmetro este que apresenta importante capacidade de alterar o resultado da AIO.

Considerando as limitações identificadas, o parecerista propôs uma nova AIO com o objetivo de estimar o impacto da incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada 450 mg para o tratamento do transtorno bipolar na perspectiva do SUS. Foi definido como horizonte temporal o período entre 2027 e 2031. Foram conduzidas duas análises: uma primeira que considerou os custos com tremores e uma outra que considerou apenas os custos com as duas formas de liberação do carbonato de lítio.

7.2.4 Proposta de AIO do parecerista

Cálculo de população elegível

Observando a estimativa de população elegível do demandante, o parecerista coletou o valor estimado de pacientes elegíveis para o primeiro ano do levantamento, ano de 2024, com 23.891 pacientes e projetou crescimento proporcional ao crescimento da população brasileira. Dessa forma, a população elegível durante o horizonte temporal variou entre 24.504 e 25.268 pacientes ao longo do horizonte temporal. O Quadro 22 apresenta a estimativa de população elegível para a proposta de AIO do parecerista.

Quadro 22. Estimativa de população elegível para a proposta de AIO do parecerista

Parâmetro	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	Fonte
População brasileira adulta	161.673.118	163.082.693	164.457.318	165.806.197	167.098.556	168.393.986	169.696.511	170.966.328	IBGE ⁶⁵
Crescimento populacional	-	0,872%	0,843%	0,820%	0,779%	0,775%	0,773%	0,748%	Calculado pelo demandante
População elegível	23.891	24.100	24.304	24.504	24.695	24.887	25.080	25.268	Cálculo do parecerista
Market share	0%	0%	0%	30%	40%	50%	60%	70%	Estimativa do parecerista
População em uso estimada*	-	-	-	7.352	9.878	12.444	15.048	17.688	Cálculo do parecerista

Fonte: autoria própria. Notas: *carbonato de lítio de liberação prolongada.

Parâmetros e premissas

Quanto aos custos com os medicamentos, foi considerado para o comprimido de carbonato de lítio de liberação prolongada 450 mg o valor de R\$ 0,50, preço proposto para incorporação. Para o comprimido de liberação imediata 300 mg considerou-se o custo unitário fruto de uma nova busca no BPS, R\$ 0,22 por comprimido de 300 mg. Esta nova busca de custo unitário justifica-se pelo que foi discutido na seção 7.1.7. Considerações sobre o modelo do demandante (pg. 50). O parecerista realizou sua consulta ao BPS em 19 de janeiro de 2026, analisando todas as aquisições públicas dos últimos 24 meses. Para assegurar a fidelidade aos preços de mercado praticados pelo setor público, foram aplicados filtros que consideraram exclusivamente compras via licitação no modelo de Registro de Preço, sendo os *outliers* devidamente excluídos para evitar distorções na média. A análise das amplitudes de mercado revelou que o carbonato de lítio de liberação imediata variou entre R\$ 0,10 e R\$ 0,68, consolidando uma média real de R\$ 0,22. Utilizando os mesmos parâmetros, foi possível encontrar como média para o comprimido de propranolol 40 mg o mesmo valor considerado pelo demandante, R\$ 0,06.

Como premissa, optou-se por manter a quantidade de comprimidos diários de ambas as formas de liberação definidas pelo demandante, dois comprimidos por dia da liberação prolongada e três comprimidos por dia da liberação imediata. Com base nos custos unitários e quantidade diária de comprimidos, o Quadro 23 apresenta os custos anuais para as duas formas de liberação do lítio na proposta de AIO do parecerista.

Quadro 23. Custos anuais para as duas formas de liberação do lítio na proposta de AIO do parecerista

Medicamento	Concentração	Frequência Diária	Custo Unitário	Custo Diário	Custo Anual
Lítio (liberação prolongada)	450 mg	2x ao dia	R\$ 0,50	R\$ 1,00	R\$ 365,00
Lítio (liberação imediata)	300 mg	3x ao dia	R\$ 0,22	R\$ 0,66	R\$ 240,90

Fonte: elaboração própria

As probabilidades de tremor aplicadas foram as mesmas utilizadas na ACE do demandante, que observou que a probabilidade de tremor seria de 14,3% para os pacientes que utilizaram a liberação prolongada e de 51,4% para os pacientes que utilizaram a liberação imediata.

Foram aplicadas para o carbonato de lítio de liberação prolongada 450 mg taxas de *market share* que variariam entre 30% e 70% entre o primeiro e o quinto ano, conforme descrito no Quadro 22.

Resultado

Na análise que considerou o custo com tremores, o custo do cenário alternativo, com a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada variou entre R\$ 7.201.932,78 e R\$ 8.453.359,00 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 39.119.451,51 em cinco anos. O custo deste cenário foi superior ao cenário atual, que variou entre R\$ 6.454.677,05 e R\$ 6.655.924,74 entre o primeiro e o quinto ano, totalizando R\$ 32.777.558,13 em cinco anos. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos nessa análise foi de R\$ 6.341.893,38.

Na análise que considerou apenas os custos de aquisição das duas formas de liberação do carbonato de lítio, o custo do cenário alternativo, com a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada variou entre R\$ 6.815.637,70 e R\$ 8.282.382,90 entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, totalizando R\$ 37.721.954,30 em cinco anos. O custo deste cenário foi superior ao cenário atual, que variou entre R\$ 5.903.013,60 e R\$ 6.087.061,20 entre o primeiro e o quinto ano, totalizando R\$ 29.976.150,60 em cinco anos. Nessa análise, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$ 7.745.803,70. O Quadro 24 apresenta detalhadamente os custos de aquisição dos medicamentos. O Quadro 25 e o Quadro 26 apresentam os valores de impacto orçamentário para cada análise, considerando e não considerando os custos com os tremores, respectivamente.

Quadro 24. Custos de aquisição dos medicamentos

Cenário atual	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
Carbonato de lítio LI	R\$ 6.454.677,05	R\$ 6.504.988,97	R\$ 6.555.564,31	R\$ 6.606.403,06	R\$ 6.655.924,74	R\$ 32.777.558,13
<i>Apenas carbonato de lítio LI</i>	<i>R\$ 5.903.013,60</i>	<i>R\$ 5.949.025,50</i>	<i>R\$ 5.995.278,30</i>	<i>R\$ 6.041.772,00</i>	<i>R\$ 6.087.061,20</i>	<i>R\$ 29.976.150,60</i>
<i>Apenas propranolol 40 mg</i>	<i>R\$ 551.663,45</i>	<i>R\$ 555.963,47</i>	<i>R\$ 560.286,01</i>	<i>R\$ 564.631,06</i>	<i>R\$ 568.863,54</i>	<i>R\$ 2.801.407,53</i>
Carbonato de Lítio LP	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
<i>Apenas carbonato de lítio LP</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>
<i>Apenas propranolol 40 mg</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>	<i>R\$ -</i>
Cenário alternativo	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
Carbonato de lítio LI	R\$ 4.518.326,62	R\$ 3.902.993,38	R\$ 3.277.913,86	R\$ 2.642.561,22	R\$ 1.996.935,47	R\$ 16.338.730,56
<i>Apenas carbonato de lítio LI</i>	<i>R\$ 4.132.157,70</i>	<i>R\$ 3.569.415,30</i>	<i>R\$ 2.997.759,60</i>	<i>R\$ 2.416.708,80</i>	<i>R\$ 1.826.262,90</i>	<i>R\$ 14.942.304,30</i>
<i>Apenas propranolol 40 mg</i>	<i>R\$ 386.168,92</i>	<i>R\$ 333.578,08</i>	<i>R\$ 280.154,26</i>	<i>R\$ 225.852,42</i>	<i>R\$ 170.672,57</i>	<i>R\$ 1.396.426,26</i>
Carbonato de Lítio LP	R\$ 2.683.606,16	R\$ 3.605.639,51	R\$ 4.542.273,54	R\$ 5.492.778,22	R\$ 6.456.423,53	R\$ 22.780.720,96
<i>Apenas carbonato de lítio LP</i>	<i>R\$ 2.683.480,00</i>	<i>R\$ 3.605.470,00</i>	<i>R\$ 4.542.060,00</i>	<i>R\$ 5.492.520,00</i>	<i>R\$ 6.456.120,00</i>	<i>R\$ 22.779.650,00</i>
<i>Apenas propranolol 40 mg</i>	<i>R\$ 126,16</i>	<i>R\$ 169,51</i>	<i>R\$ 213,54</i>	<i>R\$ 258,22</i>	<i>R\$ 303,53</i>	<i>R\$ 1.070,96</i>

Legenda: LI: liberação imediata; LP: liberação prolongada. Fonte: elaboração própria

Quadro 25. Resultado da proposta de AIO do parecerista – análise considerando os tremores

	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
Cenário atual	R\$ 6.454.677,05	R\$ 6.504.988,97	R\$ 6.555.564,31	R\$ 6.606.403,06	R\$ 6.655.924,74	R\$ 32.777.558,13
Cenário alternativo	R\$ 7.201.932,78	R\$ 7.508.632,89	R\$ 7.820.187,40	R\$ 8.135.339,45	R\$ 8.453.359,00	R\$ 39.119.451,51
Impacto orçamentário	R\$ 747.255,73	R\$ 1.003.643,92	R\$ 1.264.623,09	R\$ 1.528.936,39	R\$ 1.797.434,26	R\$ 6.341.893,38

Fonte: elaboração própria

Quadro 26. Resultado da proposta de AIO do parecerista – análise considerando apenas os custos com as duas formas de liberação do carbonato de lítio

	2027	2028	2029	2030	2031	TOTAL
Cenário atual	R\$ 5.903.013,60	R\$ 5.949.025,50	R\$ 5.995.278,30	R\$ 6.041.772,00	R\$ 6.087.061,20	R\$ 29.976.150,60
Cenário alternativo	R\$ 6.815.637,70	R\$ 7.174.885,30	R\$ 7.539.819,60	R\$ 7.909.228,80	R\$ 8.282.382,90	R\$ 37.721.954,30
Impacto orçamentário	R\$ 912.624,10	R\$ 1.225.859,80	R\$ 1.544.541,30	R\$ 1.867.456,80	R\$ 2.195.321,70	R\$ 7.745.803,70

Fonte: elaboração própria

Essa AIO considerou como população elegível inicial aquela estimada pelo demandante no ano de 2024. Nesse sentido, este modelo carrega as incertezas em torno de como se chegou ao valor de 23.891 pacientes elegíveis naquele ano e, indiretamente, nos anos seguintes, dado o ajuste apenas segundo o crescimento populacional.

Outra limitação do modelo elaborado pelo parecerista está no custo de aquisição do carbonato de lítio liberação imediata. Dada a constatação de significativa variação no custo, o impacto orçamentário incremental pode também apresentar diferentes resultados, a depender do município em que seria adquirido. Considerou-se no modelo o custo unitário de R\$ 0,22 para o carbonato de lítio liberação imediata. Uma análise de sensibilidade mostrou que se este medicamento for adquirido a R\$ 0,32, sendo mantidos todos os demais parâmetros do modelo, poderia não haver impacto orçamentário com a incorporação da forma de liberação prolongada.

Assim como no modelo do demandante, outra limitação importante está na quantidade diária de comprimidos de ambas as formas de liberação utilizados pelos pacientes. Considera-se que as quantidades definidas como premissa neste modelo representam um cenário conservador que posiciona a quantidade diária de comprimidos próximo ao limite inferior da amplitude definida em bula.

Diante do exposto, o parecerista elaborou uma análise de sensibilidade determinística para os parâmetros de preço do carbonato de lítio de liberação imediata e posologia dos tratamentos com as duas tecnologias. O preço do médio do carbonato de lítio de liberação imediata foi estimado em R\$ 0,22, variando entre R\$ 0,10 e R\$ 0,38. Os valores médios e intervalos estimados a quantidade de comprimidos pelo parecerista na análise foram descritos no Quadro 27 a seguir.

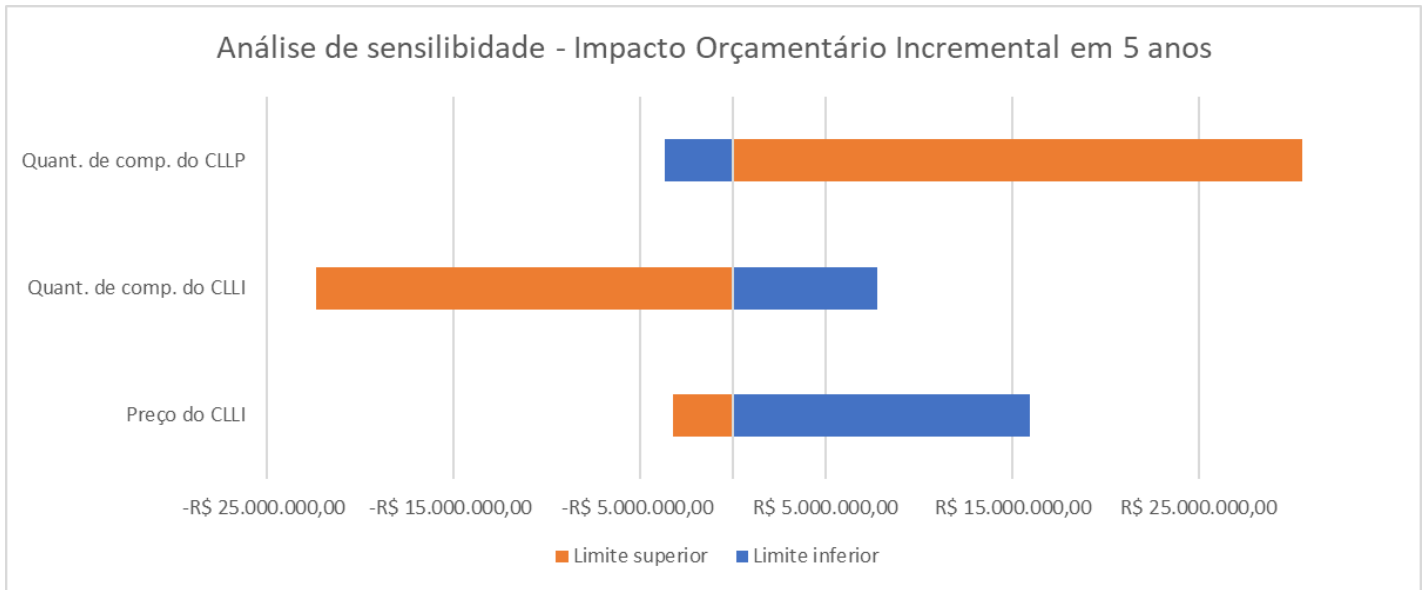
Quadro 27. Limites inferior e superior para análise de sensibilidade (quantidade de comprimidos)

	Valor Médio	Valor Min	Valor Max
Quantidade de comprimidos/dia do carbonato de lítio LI 300 mg	3	3	6
Quantidade de comprimidos/dia do carbonato de lítio LP 450 mg	2	1	4

Fonte: elaboração própria

Os resultados da análise de sensibilidade indicam que a variabilidade do impacto é mais sensível à posologia dos tratamentos do que ao preço do carbonato de lítio de liberação imediata, conforme descrito na Figura 14. A posologia do tratamento com carbonato de lítio de liberação prolongada exerceu maior influência na variação do impacto orçamentário.

Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade



Fonte: elaboração própria.

7.2.5 Custo de desembolso

Foi calculado o custo de desembolso, considerando exclusivamente os gastos relacionados à aquisição do medicamento para toda a população elegível. O parecerista destaca que a estimativa está sujeita a alterações epidemiológicas, modalidades diferentes de compra a serem aplicadas após possível incorporação, época da compra, dentre outras condições que podem distanciar o custo previsto do custo real futuro, se incorporado o medicamento. O Quadro 28 ilustra os custos de desembolso para o carbonato de lítio de liberação prolongada para os próximos anos. O custo total em cinco anos foi estimado em R\$ 22.779.650,00.

Quadro 28. Custos de desembolso para o carbonato de lítio de liberação prolongada

	2027	2028	2029	2030	2031
Market share	30%	40%	50%	60%	70%
População efetiva	7.352	9.878	12.444	15.048	17.688
Desembolso	R\$ 2.683.480,00	R\$ 3.605.470,00	R\$ 4.542.060,00	R\$ 5.492.520,00	R\$ 6.456.120,00

Fonte: elaboração própria

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Canadian Drug Expert Committee (CDEC-CDA)

O CDEC do Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC), não possui um relatório de implementação do carbonato de lítio. Entretanto, de acordo com as diretrizes de Uso Otimizado, o carbonato de lítio é

recomendado como terapia de primeira linha para transtorno bipolar, servindo como comparador padrão de custo e eficácia para novas tecnologias de saúde no Canadá⁷³.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE recomenda o lítio como tratamento farmacológico de primeira linha para o manejo de longo prazo do transtorno bipolar, orientação estabelecida em diretrizes desde 2014 e mantida nas atualizações subsequentes até 2025. A recomendação estabelece que o uso do lítio deve ser priorizado devido à sua eficácia superior na prevenção de recaídas em comparação a outras terapias. Para garantir a segurança do paciente, foram definidos critérios rigorosos de monitoramento, incluído a manutenção dos níveis plasmáticos para pacientes em primeiro tratamento. Além disso, o NICE restringiu o início da prescrição do lítio na atenção primária para pacientes virgens de tratamento, exigindo que este ocorra apenas sob acordos de cuidados compartilhados com especialistas. Dessa forma, as diretrizes visam assegurar o benefício clínico máximo do lítio, mantendo vigilância contínua sobre funções renais e tireoidianas para mitigar riscos à saúde física dos usuários¹⁷.

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Em 2009, a agência escocesa destacou que o lítio possui licenciamento para a profilaxia de transtorno bipolar e para manejo de episódios maníacos ou hipomaniacos agudos. Apesar de ser reconhecido como parte da estratégia predominante de tratamento no NHS Scotland – frequentemente utilizado em combinação com outros agentes para episódios depressivos – o SMC manteve o foco de suas avaliações recentes na análise de novas terapias, como a quetiapina, sem alterar as recomendações estabelecidas para uso do lítio nessas condições⁷⁴.

Haute Autorité de Santé (HAS)

Em janeiro de 2025, o HAS validou a atualização do guia de atos e prestação para Transtorno bipolar (LD 23). O documento reafirma a inclusão do lítio como alternativa terapêutica reembolsável para o tratamento. Para a concessão do benefício de exoneração de custos (*ticket modérateur*) na França, o paciente deverá ter recebido diagnóstico conforme os critérios da CID-10 há pelo menos um ano no momento da solicitação⁷⁵.

NOTA: As recomendações das agências internacionais **não** especificam a forma farmacêutica do lítio, **não havendo distinção entre formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada**, uma vez que as diretrizes se baseiam na eficácia e segurança do princípio ativo.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO


Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com transtorno afetivo bipolar⁷⁶⁻⁷⁸. As buscas ocorreram de abril de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:


- (1) *ClinicalTrials: Bipolar Disorder | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021*⁷⁶.
- (2) *Cortellis: Current Development Status (Indication (Bipolar disorder) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*⁷⁷.

Foram considerados, estudos clínicos de fases 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁷⁸⁻⁸⁰. Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente do TAB I (MS/SAES Portaria nº 315/2016)⁸¹. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE, CDA e BRISA da Redetsa⁸²⁻⁸⁴.

Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com TAB (Quadro 29).

Quadro 29. Medicamentos no horizonte para tratamento de pessoas com TAB

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
Milsaperidona ^{85,86 a}	FDA, 2026 ^b	4	-	Oral	Antagonista D2/5-HT2 e α -1 adrenérgico
Cariprazina ⁸⁷⁻⁹⁴	FDA, 2025 ^{c,g}	3 ^d	Negativa (CDA, 2023) ⁽¹⁸⁾	Oral	Agonista parcial D2/D3
lloperidona ⁹⁶⁻⁹⁸	FDA e EMA, 2024 ^b	3 ^e	-	Oral	Antagonista D2 e 5-HT2
Olanzapina-samidorfano ^{91, 99}	FDA, 2021 ^b	3 ^f 	-	Oral	Antagonista D2/5-HT2 e α -1 adrenérgico
Lumateperona ¹⁰⁰⁻¹⁰⁴	FDA, 2021 ^b	3 ^f	-	Oral	Antagonista D2 e 5-HT2
Azetukalner ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷	-	3	-	Oral	Estimulador do canal de potássio KCNQ-2 e 3
Dexmedetomidina ¹⁰⁸	-	3	-	Oral	Agonista α 2--adrenérgico
Endoxifeno ^{109, 110}	-	3	-	Oral	Inibidor PKC
Xanomelina + cloreto de tróspio ¹¹¹⁻¹¹⁵	-	3	-	Oral	Agonista M1/M4 da Ach, xanomelina e antagonista M2/M3
Opakalim ¹¹⁵⁻¹¹⁶	-	2/3	-	Oral	Ativador dos canais de potássio Kv7.2/7.3

TAB I – transtorno afetivo bipolar tipo I; ATS – Avaliação de tecnologias em Saúde; CDA – *Canada's drug agency*; FDA - *Food and Drug Administration*; EMA - *European Medicines Agency*; PKC - *protein kinase C* (proteína quinase C); D2 – dopaminérgico 2; 5-HT2 - 5-hidroxitriptamina tipo 2 (serotonina 2); M1 – receptor muscarínico tipo 1; M2 – receptor muscarínico tipo 2; M3 – receptor muscarínico tipo 3; M4 – receptor muscarínico tipo 4; Ach – acetilcolina; D2 – receptor dopaminérgico 2; D3 – receptor dopaminérgico 3; ^a - metabólito ativo da iloperidona; ^b - aprovação para maiores de 18 anos de idade; ^c - aprovação para maiores de 10 anos de idade; ^d – ensaio incluindo crianças entre 5-17 anos de idade; ^e – ensaio incluindo crianças entre 12-17 anos de idade; ^f – ensaio incluindo crianças entre 10-17 anos de idade;  - ensaio com participação de centros de pesquisa no Brasil; ^g - em análise de registro na Anvisa.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica crônica, caracterizada por recorrência de episódios de depressão e de mania ou hipomania, podendo também ocorrer episódios mistos¹. O diagnóstico é clínico e fundamenta-se nos critérios estabelecidos pelo DSM-5-TR e pela CID-11²⁻⁴. De acordo com esses sistemas classificatórios, a ocorrência de ao menos um episódio de mania caracteriza o transtorno bipolar tipo I, enquanto o tipo II requer ao menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo maior. Os episódios maníacos cursam com humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, associado a um aumento significativo de energia e atividade, com repercussão funcional relevante e, frequentemente, necessidade de hospitalização³⁻⁵. A hipomania apresenta sintomas semelhantes, porém de menor intensidade e sem prejuízo funcional grave, o que pode dificultar seu reconhecimento clínico. Os episódios depressivos, por sua vez, são caracterizados por humor deprimido ou perda de interesse e prazer, com duração mínima de duas semanas, sendo responsáveis por parcela expressiva da carga funcional, social e ocupacional associada à doença^{3,7}.

Do ponto de vista epidemiológico, o transtorno bipolar representa importante problema de saúde pública em escala global. Estimativas recentes indicam que, em 2021, aproximadamente 37 milhões de pessoas viviam com o transtorno, correspondendo a cerca de 0,5% da população mundial, com predominância em adultos¹⁹. Dados do *Global Burden of Disease* demonstram aumento progressivo da incidência anual em adolescentes e adultos jovens entre 1990 e 2019, acompanhado de crescimento consistente da prevalência e dos anos vividos com incapacidade atribuídos à doença²⁰. A região das Américas apresenta as maiores prevalências globais²¹. No Brasil, os estudos mostram ampla heterogeneidade nas estimativas, com prevalência de transtorno bipolar variando de 0,1% a 7,5% e dos transtornos do espectro bipolar de 2,4% a 15,1%, diferenças em parte atribuídas à inclusão de critérios diagnósticos subliminares. Observa-se ainda aumento da incidência em crianças e adolescentes em determinadas regiões do país, além de maior frequência em populações jovens e de menor nível socioeconômico, reforçando a relevância do transtorno ao longo do curso da vida^{22,23}.

No âmbito do SUS, o tratamento do transtorno bipolar segue as diretrizes estabelecidas no PCDT do transtorno bipolar, com foco na estabilização do humor, prevenção de recaídas e redução da morbidade associada¹⁸. O manejo inclui o uso de medicamentos estabilizadores do humor, antipsicóticos e, em situações específicas, antidepressivos, sempre considerando o tipo de transtorno bipolar, a fase da doença, a presença de comorbidades e o perfil de segurança^{3,4,17,18}. Além do tratamento farmacológico, o PCDT enfatiza a importância do acompanhamento longitudinal, da adesão ao tratamento e da integração com intervenções psicossociais, visando a redução da carga clínica e funcional do transtorno bipolar na população atendida¹⁸.

O demandante incluiu como evidências clínicas três publicações⁴⁸⁻⁵⁰. Duas delas, revisões sistemáticas^{48,49}, que não foram incluídas pelo parecerista, uma vez que não atendiam aos critérios de população definidos na pergunta PICOS. Considerando a busca realizada pelo parecerista, foram incluídas outras cinco publicações^{52-55,72}.

Os estudos incluídos indicam que não foram observadas diferenças relevantes de eficácia clínica entre as formas de liberação prolongada e imediata do carbonato de lítio no que se refere ao controle dos sintomas do transtorno bipolar

ao longo do acompanhamento. As medidas de desfecho utilizadas nos diferentes desenhos de estudo apontam para resultados semelhantes entre as estratégias terapêuticas, sugerindo eficácia comparável na manutenção do tratamento e na estabilização do humor^{50,52-55,72}.

Em relação à segurança e tolerabilidade, o perfil de eventos adversos foi, em geral, semelhante entre as formulações avaliadas, com diferença consistente observada apenas para o tremor, que ocorreu com menor frequência ou intensidade nos grupos tratados com lítio de liberação prolongada^{50,52-55}.

Em relação à adesão ao tratamento, há indicação de melhor adesão ou maior satisfação relacionada à conveniência da formulação de liberação prolongada, especialmente associada à redução da frequência de doses e à percepção de melhor tolerabilidade. Entretanto, os estudos disponíveis não permitem conclusões robustas sobre a manutenção do benefício da formulação de liberação prolongada em seguimentos mais longos^{50,52-55}.

Uma limitação da evidência disponível refere-se ao fato de parte dos estudos ter avaliado formulações de lítio de liberação prolongada na forma de sulfato, e não de carbonato, que é a tecnologia demandada para incorporação. Ainda que essa diferença seja metodologicamente relevante, o efeito terapêutico é atribuído ao íon lítio, comum a ambas as formulações. Considerando que o sulfato apresenta maior solubilidade e potencial para maior flutuação das concentrações plasmáticas, os resultados observados com essa formulação podem ser aplicados ao carbonato de lítio de liberação prolongada⁵⁶.

A avaliação da certeza da evidência foi realizada por meio do sistema. A certeza geral da evidência foi classificada como muito baixa a baixa, em razão do elevado risco de viés identificado nos estudos incluídos, particularmente relacionado à mensuração dos desfechos, perdas de seguimento e confundimento nos estudos observacionais. Além disso, houve rebaixamento por inconsistência devido à possibilidade concomitante de erros do tipo I e tipo II, decorrente do baixo número de participantes e do caráter exploratório das análises, indicando que os resultados devem ser interpretados como preliminares.

O demandante elaborou uma análise de custo-efetividade que comparou o carbonato de lítio de liberação prolongada com o carbonato de lítio de liberação imediata. O modelo de árvore de decisão estabeleceu os custos de tratamento em função das probabilidades de ocorrência de tremor após o uso de cada alternativa. Foram considerados custos com a aquisição dos medicamentos, dosagem de lítio e consultas médicas. Segundo o demandante, o carbonato de lítio liberação prolongada classifica-se como uma tecnologia dominante. Ainda segundo o demandante, uma análise de sensibilidade revelou que na maioria das simulações de Monte Carlo a tecnologia se manteria dominante.

O modelo apresenta algumas limitações. Elas se apresentaram nos custos de acompanhamento do tratamento que não consideraram avaliação de alguns parâmetros bioquímicos, na grande variação de custo unitário praticado para o carbonato de lítio liberação imediata adquirido conforme particularidades de cada município brasileiro e no pressuposto de que todos os pacientes que apresentassem tremor utilizariam dois comprimidos ao dia de propranolol 40 mg. No modelo

econômico em Excel® são apresentados outros valores para custo de tratamento, o que resulta em outra RCEI, ainda mostrando dominância para o carbonato de lítio de liberação prolongada.

O demandante elaborou um modelo de AIO para estimar o impacto financeiro adicional da incorporação do carbonato de lítio liberação prolongada. O cálculo de população elegível se baseou em demanda aferida. A partir da análise do parecerista, são necessários esclarecimentos por parte do demandante sobre como se chegou à população elegível determinada pelo CID da doença e realização do procedimento de dosagem de lítio. O uso de uma taxa de crescimento anual composta, que leva a população com TB praticamente triplicar em 5 anos também não foi explicado e não foram indicadas referências que possam justificar o uso de tal taxa. Além disso, dois resultados de impacto orçamentário foram apresentados, um no dossiê e um no modelo econômico em Excel®, que resultaram em valores diferentes, o primeiro resultou em uma economia de até R\$ 716.230 ao longo de cinco anos.

Considerando as limitações do modelo de AIO do demandante, o parecerista elaborou sua própria proposta de AIO. Nesse caso, o parecerista se baseou na população elegível definida pelo demandante para o ano de 2024, mas corrigiu o crescimento dessa população por um parâmetro mais conservador: a taxa de crescimento populacional estimada pelo IBGE. Duas análises foram feitas, uma considerando os custos com os tremores e outra considerando apenas os custos com a aquisição das duas formas de liberação do carbonato de lítio. Respectivamente, foram estimados impactos orçamentários de R\$ 6.341.893,38 e R\$ 7.745.803,70 em cinco anos. Uma das limitações deste modelo encontra-se no custo unitário com a aquisição do carbonato de lítio liberação imediata, que pode variar a depender de particularidades de cada município. Isso poderá resultar em impacto orçamentário variável entre custo adicional e economia com a incorporação do carbonato de lítio liberação prolongada.

As principais agências internacionais reconhecem o lítio como tratamento de referência para o transtorno bipolar. No Canadá, o CDA o recomenda como terapia de primeira linha e comparador padrão de custo e eficácia para novas tecnologias⁷³. No Reino Unido, o NICE consolida o lítio como primeira escolha para o manejo de longo prazo, com exigência de monitoramento rigoroso e prescrição inicial sob cuidado compartilhado com especialistas¹⁷. Na Escócia, o SMC mantém o lítio como medicamento licenciado e integrante da prática assistencial para profilaxia e tratamento de episódios maníacos ou hipomaníacos, sem revisões recentes que alterem essa posição⁷⁴. Na França, a HAS reafirma o lítio como alternativa terapêutica reembolsável, condicionada a critérios diagnósticos e de tempo de doença⁷⁵. Todavia, as recomendações das agências internacionais não especificam a forma farmacêutica do lítio, não havendo distinção entre formulações de liberação imediata ou de liberação prolongada, uma vez que as diretrizes se baseiam na eficácia e segurança do princípio ativo.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 6/2026 esteve aberta entre 5 e 14 de janeiro de 2026 e não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento.

O representante contou que há cerca de seis anos foi diagnosticado com transtorno bipolar tipo I, passando a utilizar três comprimidos diários de 300 mg carbonato de lítio de liberação imediata. Sofria, entretanto, com eventos adversos como tremores, enjoos e, principalmente, por não conseguir obter a estabilidade do humor. Disse que se esforçava para manter a disciplina, mas os eventos adversos, além de bastante incômodos, faziam com que duvidasse da efetividade do medicamento, desestimulando-o a continuar o tratamento.

Há cerca de três anos, um dos médicos que consultou sugeriu a manutenção da dosagem de 900 mg por dia, porém utilizando dois comprimidos diários de carbonato de lítio 450 mg de liberação prolongada. A redução dos eventos adversos não foi tão rápida, mas sentiu que obteve maior estabilidade e esta sensação teve um impacto geral positivo em sua vida.

Relatou ganho na disciplina após a troca e mencionou que, conforme foi se estabilizando, observou um aumento da disposição física e mental para realizar atividades complementares importantes para sua saúde, tais como exercícios físicos. Assim, considerou que a estabilidade levou à adoção de atitudes que ajudaram a mantê-la.

Relatou que está estável há cerca de dois anos, sem apresentar episódios importantes de alteração de humor. Ele acredita que foi o uso da apresentação de liberação prolongada do medicamento que fez a diferença, uma vez que foi mantida a mesma dosagem diária e que sua rotina permaneceu inalterada, pois continuou trabalhando no mesmo local e mantendo o estilo de vida habitual.

Após sua fala, respondeu a perguntas sobre o uso de outros medicamentos e a ocorrência de episódios depressivos. Respondeu que nunca associou outro medicamento ao lítio e que apresentou episódios depressivos, porém, antes de utilizar a tecnologia. Ademais, explicou que era mais comum apresentar episódios de mania, que são mais característicos do transtorno bipolar do tipo I. Mencionou também que, antes de ser corretamente diagnosticado, fez uso de antidepressivos.

O vídeo da 29ª Reunião Extraordinária pode ser acessado aqui: <https://youtu.be/67Fz9ikmSIY?t=12965>

12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Durante a apreciação inicial, realizada na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec, em 15 de maio de 2026, discutiu-se as evidências clínicas apresentadas para as formulações de carbonato de lítio de liberação imediata e prolongada. As evidências apresentadas não apontaram diferenças significativas quanto à eficácia das formulações. Em relação à segurança, a formulação de liberação prolongada relatou uma menor frequência de eventos adversos, especialmente

tremor fino. Também foram debatidos os resultados relacionados à adesão ao tratamento, inicialmente favoráveis à formulação de liberação prolongada. Todavia, destacou-se que as evidências disponíveis não permitem conclusões robustas sobre a consistência desse benefício em longo prazo.

No âmbito econômico, pontuou-se a reprodutibilidade dos resultados apresentados pelo demandante, a variabilidade dos preços de aquisição da formulação de liberação imediata no SUS e as limitações metodológicas da avaliação econômica e da análise de impacto orçamentário, especialmente em relação à estimativa da população elegível e aos parâmetros utilizados no modelo.

O Comitê de Medicamentos também discutiu aspectos relacionados à prática clínica, incluindo os impactos da retirada abrupta do lítio, a relevância do tremor fino como barreira à adesão ao tratamento e os potenciais benefícios da formulação de liberação prolongada em razão da possibilidade de administração única diária e da redução dos picos plasmáticos associados a efeitos adversos. Além disso, ressaltou-se a importância da simplificação do esquema terapêutico como fator potencialmente associado à maior permanência e adesão ao tratamento.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 29ª Reunião Extraordinária da Conitec, realizada no dia 15 de maio de 2026, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada de 450 mg para o tratamento do transtorno bipolar. A recomendação preliminar favorável fundamentou-se nos potenciais benefícios da formulação de liberação prolongada, especialmente quanto à redução de tremores, à possibilidade de melhora da adesão e permanência ao tratamento e aos impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes.

14 REFERÊNCIAS

1. Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, Schaffer A, Kato T, Dols A, et al. Bipolar disorder. *The Lancet*. 30 de agosto de 2025;406(10506):963–78. doi:10.1016/S0140-6736(25)01140-7
2. Weber SR, Duchemin AM. Clinically Distinguishing Bipolar Disorder From Other Psychiatric Conditions. *J Psychiatr Pract*. novembro de 2025;31(6):319. doi:10.1097/PRA.0000000000000886
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2013. xlv, 947 p. (Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed). doi:10.1176/appi.books.9780890425596
4. Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus J Life Long Learn Psychiatry*. outubro de 2023;21(4):344–53. doi:10.1176/appi.focus.20230009 PubMed PMID: 38695002; PubMed Central PMCID: PMC11058959.
5. Cui P, Han DY, Yang CH. Early diagnosis of bipolar disorder. *World J Psychiatry*. 19 de agosto de 2025;15(8):106125. doi:10.5498/wjp.v15.i8.106125 PubMed PMID: 40837806; PubMed Central PMCID: PMC12362646.
6. Swann AC, Geller B, Post RM, Altshuler L, Chang KD, DelBello MP, et al. Practical Clues to Early Recognition of Bipolar Disorder: A Primary Care Approach. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(1):15–21. doi:10.4088/pcc.v07n0103 PubMed PMID: 15841189; PubMed Central PMCID: PMC1076446.
7. Gershon A, Eidelman P. Affective Intensity and Instability: Predictors of Depression and Functional Impairment in Bipolar Disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. março de 2015;46:14–8. doi:10.1016/j.jbtep.2014.07.005 PubMed PMID: 25164093; PubMed Central PMCID: PMC4254202.
8. Read 2 Min. <https://www.apa.org> [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Recognizing the signs of bipolar disorder. Disponível em: <https://www.apa.org/topics/bipolar-disorder/recognizing>
9. Bipolar disorder [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>
10. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA*. 10 de outubro de 2023;330(14):1370–80. doi:10.1001/jama.2023.18588
11. Donley BE, Garcia-Pittman EC. Outpatient Management of Bipolar Disorder in Older Adults. *Curr Psychiatry Rep*. 1º de fevereiro de 2025;27(2):77–87. doi:10.1007/s11920-024-01576-3
12. Associação de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos – ABRATA. *Transtorno Bipolar Manual Informativo*. 2012.
13. Fritz K, Russell AMT, Allwang C, Kuiper S, Lampe L, Malhi GS. Is a delay in the diagnosis of bipolar disorder inevitable? *Bipolar Disord*. 2017;19(5):396–400. doi:10.1111/bdi.12499
14. Yang Y, Guo T, Zhao Q, Li Y, Cheung T, Zhang L, et al. Mapping prodromal symptoms in patients with bipolar disorder: A network perspective. *Psychiatry Res*. maio de 2024;335:115842. doi:10.1016/j.psychres.2024.115842 PubMed PMID: 38479193.
15. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. março de 2018;20(2):97–170. doi:10.1111/bdi.12609 PubMed PMID: 29536616; PubMed Central PMCID: PMC5947163.

16. Transtorno bipolar: tire as suas principais dúvidas sobre a doença | Vida Saudável - Einstein [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.einstein.br/vida-saudavel/o-que-e-transtorno-bipolar>
17. Overview | Bipolar disorder: assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2014 [citado 7 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>
18. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. Brasília; março de 2016 [citado 5 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/t/transtorno-afetivo-bipolar-do-tipo-i/view>
19. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 6 de janeiro de 2026]. 2021 Global Burden of Disease (GBD) [base de dados online]. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
20. Liu X, Huang Q, Chen Y, Wang F, Xie Y, Chen N, et al. Global, regional and national burden of bipolar disorder: An analysis of trends from 1990 to 2021. *J Affect Disord.* 15 de janeiro de 2026;393:120393. doi:10.1016/j.jad.2025.120393
21. Lai J, Li S, Wei C, Chen J, Fang Y, Song P, et al. Mapping the global, regional and national burden of bipolar disorder from 1990 to 2019: trend analysis on the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Psychiatry.* fevereiro de 2024;224(2):36–46. doi:10.1192/bjp.2023.127
22. Dell’Aglia Jr. JC, Basso LA, Argimon II de L, Arteché A. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends Psychiatry Psychother.* 2013;35:99–105. doi:<https://doi.org/10.1590/S2237-60892013000200002>
23. Rolim-Neto ML, Alves Silva E, Teixeira Júnior AG, Sousa Cartaxo J de, Rolim Lima NN, Nascimento VB, et al. Bipolar disorder incidence between children and adolescents: A brief communication. *J Affect Disord.* 1º de fevereiro de 2015;172:171–4. doi:10.1016/j.jad.2014.09.045
24. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 26 de abril de 2018;8(9):251–69. doi:10.1177/2045125318769235 PubMed PMID: 30181867; PubMed Central PMCID: PMC6116765.
25. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 1º de janeiro de 2003;Validating the biopolar spectrum73(1):123–31. doi:10.1016/S0165-0327(02)00332-4
26. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 1º de fevereiro de 2022;9(2):137–50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3 PubMed PMID: 35026139.
27. Biazus TB, Beraldi GH, Tokeshi L, Rotenberg L de S, Dragioti E, Carvalho AF, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* junho de 2023;28(6):2508–24. doi:10.1038/s41380-023-02109-9
28. Jain A, Mitra P. Bipolar Disorder. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 8 de janeiro de 2026]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/> PubMed PMID: 32644424.
29. Avinoam R, Revital R, Doron B, Ella S, Yaacov B. A Common Cause of ADHD and Bipolar Disorder (BD). *Bipolar Disord.* setembro de 2025;27(6):472–5. doi:10.1111/bdi.70057 PubMed PMID: 40891025; PubMed Central PMCID: PMC12483310.
30. Hara T, Owada Y, Takata A. Genetics of bipolar disorder: insights into its complex architecture and biology from common and rare variants. *J Hum Genet.* março de 2023;68(3):183–91. doi:10.1038/s10038-022-01046-9

31. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.* 1º de agosto de 1999;36(8):585–94. doi:10.1136/jmg.36.8.585 PubMed PMID: 10465107.
32. Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönqvist J. High Concordance of Bipolar I Disorder in a Nationwide Sample of Twins. *Am J Psychiatry.* 1º de outubro de 2004. Located at: world. doi:10.1176/ajp.161.10.1814
33. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience.* 24 de novembro de 2009; Linking Genes to Brain Function in Health and Disease 164(1):331–43. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.03.080
34. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;123C(1):48–58. doi:10.1002/ajmg.c.20013
35. Sklar P, Ripke S, Scott LJ, Andreassen OA, Cichon S, Craddock N, et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet.* outubro de 2011;43(10):977–83. doi:10.1038/ng.943 PubMed PMID: 21926972; PubMed Central PMCID: PMC3637176.
36. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, et al. Genome-wide association study identifies 30 Loci Associated with Bipolar Disorder. *Nat Genet.* maio de 2019;51(5):793–803. doi:10.1038/s41588-019-0397-8 PubMed PMID: 31043756; PubMed Central PMCID: PMC6956732.
37. O’Connell KS, Koromina M, van der Veen T, Boltz T, David FS, Mei Kay Yang J, et al. Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. *Nature.* março de 2025;639(8056):968–75. doi:10.1038/s41586-024-08468-9 PubMed PMID: 39843750; PubMed Central PMCID: PMC12163093.
38. Koromina M, Ravi A, Panagiotaropoulou G, Schilder BM, Humphrey J, Braun A, et al. Fine-mapping genomic loci refines bipolar disorder risk genes. *medRxiv.* 17 de setembro de 2024;2024.02.12.24302716. doi:10.1101/2024.02.12.24302716 PubMed PMID: 38405768; PubMed Central PMCID: PMC10889003.
39. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord.* dezembro de 2020;22(8):805–21. doi:10.1111/bdi.13036 PubMed PMID: 33296123.
40. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* fevereiro de 2019;24(2):198–217. doi:10.1038/s41380-018-0044-2 PubMed PMID: 29679069.
41. Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* setembro de 2023;10(9):693–705. doi:10.1016/S2215-0366(23)00199-2 PubMed PMID: 37595997.
42. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* fevereiro de 2022;27(2):1136–44. doi:10.1038/s41380-021-01334-4 PubMed PMID: 34642461; PubMed Central PMCID: PMC9054678.
43. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 1º de outubro de 2014;1(5):351–9. doi:10.1016/S2215-0366(14)70314-1
44. Freland L, Beaulieu JM. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci.* 20 de fevereiro de 2012;5:14. doi:10.3389/fnmol.2012.00014 PubMed PMID: 22363263; PubMed Central PMCID: PMC3282483.
45. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. *CNS Drugs.* 1º de fevereiro de 2013;27(2):135–53. doi:10.1007/s40263-013-0039-0

46. Eurofarma Laboratórios S.A. Bula para profissionais de saúde Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) [Internet]. 2023 [citado 2 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-carbolitium.pdf>
47. Emami J, Tavakoli N. Formulation of sustained-release lithium carbonate matrix tablets: influence of hydrophilic materials on the release rate and in vitro-in vivo evaluation. [Internet]. 15 de novembro de 2004 [citado 3 de fevereiro de 2026];7(3):338-344, 2004. Disponível em: [https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS7\(3\)/J.Emami/lc.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS7(3)/J.Emami/lc.htm)
48. McGrane IR, Omar FA, Morgan NF, Shuman MD. Lithium therapy in patients on dialysis: A systematic review. *Int J Psychiatry Med.* 1º de maio de 2022;57(3):187–201. doi:10.1177/00912174211028544
49. Pompili M, Magistri C, Mellini C, Sarli G, Baldessarini RJ. Comparison of immediate and sustained release formulations of lithium salts. *Int Rev Psychiatry.* 17 de novembro de 2022;34(7–8):753–9. doi:10.1080/09540261.2022.2122706 PubMed PMID: 36705263.
50. Pelacchi F, Dell’Osso L, Bondi E, Amore M, Fagiolini A, Iazzetta P, et al. Clinical evaluation of switching from immediate-release to prolonged-release lithium in bipolar patients, poorly tolerant to lithium immediate-release treatment: A randomized clinical trial. *Brain Behav.* março de 2022;12(3):e2485. doi:10.1002/brb3.2485 PubMed PMID: 35137572; PubMed Central PMCID: PMC8933786.
51. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de março de 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71 PubMed PMID: 33782057; PubMed Central PMCID: PMC8005924.
52. Barbuti M, Colombini P, Ricciardulli S, Amadori S, Gemmellaro T, De Dominicis F, et al. Treatment adherence and tolerability of immediate- and prolonged-release lithium formulations in a sample of bipolar patients: a prospective naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol.* setembro de 2021;36(5):230. doi:10.1097/YIC.0000000000000373
53. Barbuti M, Moriconi M, Bartolini D, De Rosa U, Elefante C, Schiavi E, et al. Immediate-release vs. prolonged-release lithium formulations in bipolar disorder: a 2-year comparative study. *Int Clin Psychopharmacol.* janeiro de 2026;41(1):25. doi:10.1097/YIC.0000000000000584
54. Durbano F, Mencacci C, Dorigo D, Riva M, Buffa G. The long-term efficacy and tolerability of carbolitium once a day: an interim analysis at 6 months. *Clin Ter.* 2002;153(3):161–6. PubMed PMID: 12161976.
55. Placini F, Bargnesi F, Di Cicco D, Rinaldi D, Balestra S, Berloffia S, et al. Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 1º de fevereiro de 2025;35(1):37–48. doi:10.1089/cap.2024.0092
56. Vismari L, Pires MLN, Benedito-Silva AA, Calil HM. Bioavailability of immediate and controlled release formulations of lithium carbonate. *Braz J Psychiatry.* 2002;24:74–9. doi:<https://doi.org/10.1590/S1516-44462002000200007>
57. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [Internet]. Brasília; 2021. 93 p. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
58. BRASIL, Ministério da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. Brasília; 2021. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
59. Rajagopalan K, Meyer K, O’Day K, Denno M, Loebel A. Cost-effectiveness of lurasidone vs quetiapine extended-release (XR) in patients with bipolar depression. *J Med Econ.* 3 de outubro de 2015;18(10):821–7. doi:10.3111/13696998.2015.1052462 PubMed PMID: 25985265.

60. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A. Cost Effectiveness of Adjunctive Quetiapine Fumarate Extended-Release Tablets with Mood Stabilizers in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder. *Pharmacoeconomics*. 1º de setembro de 2010;28(9):751–64. doi:10.2165/11538350-000000000-00000
61. Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The Cost-effectiveness of Lamotrigine in the Maintenance Treatment of Adults With Bipolar I Disorder. *J Manag Care Pharm JMCP*. maio de 2006;12(4):10.18553/jmcp.2006.12.4.322. doi:10.18553/jmcp.2006.12.4.322 PubMed PMID: 16792438; PubMed Central PMCID: PMC10437984.
62. Ha NT, Huong NT, Anh VN, Anh NQ. Modelling in economic evaluation of mental health prevention: current status and quality of studies. *BMC Health Serv Res*. 13 de julho de 2022;22:906. doi:10.1186/s12913-022-08206-9 PubMed PMID: 35831821; PubMed Central PMCID: PMC9281039.
63. Kleijburg A, Lokkerbol J, Regeer EJ, Geerling B, Evers SMAA, Kroon H, et al. Designing and testing of a health-economic Markov model to assess the cost-effectiveness of treatments for Bipolar disorder: TiBipoMod. *Front Psychiatry*. 10 de novembro de 2022;13. doi:10.3389/fpsy.2022.1030989
64. Ekman M, Lindgren P, Miltenburger C, Meier G, Locklear JC, Chatterton ML. Cost Effectiveness of Quetiapine in Patients with Acute Bipolar Depression and in Maintenance Treatment after an Acute Depressive Episode. *Pharmacoeconomics*. 1º de junho de 2012;30(6):513–30. doi:10.2165/11594930-000000000-00000
65. Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
66. Brito VC de A, Bello-Corassa R, Stopa SR, Sardinha LMV, Dahl CM, Viana MC. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiol E Serviços Saúde*. 2022;31:e2021384. doi:<https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200006.especial>
67. Brasil, Ministério da Saúde, Ministério da Economia, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde (2019): Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal [Internet]. 2020 [citado 4 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/02/liv101764.pdf>
68. em 05/01/2026 07h40 P em 27/09/2024 07h00 A. Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Dados Gerais. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>
69. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, Ganoczy D, Ignacio RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. junho de 2006;8(3):232–41. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00314.x PubMed PMID: 16696824.
70. Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. *World J Psychiatry*. 22 de dezembro de 2016;6(4):399–409. doi:10.5498/wjp.v6.i4.399 PubMed PMID: 28078204; PubMed Central PMCID: PMC5183992.
71. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. março de 2011;68(3):241–51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12 PubMed PMID: 21383262; PubMed Central PMCID: PMC3486639.
72. Parker G, Ricciardi T, Tavella G, Hadzi-Pavlovic D. A Single-Blind Randomized Comparison of Lithium and Lamotrigine as Maintenance Treatments for Managing Bipolar II Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. agosto de 2021;41(4):381. doi:10.1097/JCP.0000000000001424
73. cariprazine | CDA-AMC [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/cariprazine-0>

74. Scottish Medicines Consortium (SMC). quetiapine 50mg, 200mg, 300mg and 400mg prolonged release tablet (Seroquel XL®) [Internet]. Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/media/2197/quetiapine_50mg_200mg_300mg_and_400mg_prolonged_release_tablet_seroquel_sr_abbreviated_final_dec_07doc_for_website.pdf
75. ALD 23 - Troubles bipolaires - Actes et prestations affection de longue durée [Internet]. Haute Autorité de Santé; janeiro de 2025. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/ald_n23_actes_et_prestations_sur_les_troubles_bipolaires_-_actualisation_janvier_2025.pdf
76. U.S. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
77. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
78. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
79. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
80. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
81. Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/t/transtorno-afetivo-bipolar-do-tipo-i/view>
82. NICE | National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2024 [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
83. CDA-AMC | Canada's Drug Agency [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
84. BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas [Internet]. [citado 21 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
85. Drug Report milsaperidone [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/191804>
86. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs milsateperidone [Internet]. [citado 15 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
87. AbbVie. A 52-Week, Multicenter, Open-Label, Flexible-dose Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Cariprazine in the Treatment of Pediatric Subjects With Schizophrenia, Bipolar I Disorder, or Autism Spectrum

Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; outubro de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04578756. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578756>

88. Nierenberg AA. Sequential Multiple Assignment Randomized Trial for Bipolar Depression [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06433635. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433635>

89. AbbVie. A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Multicenter Clinical Trial Evaluating the Efficacy, Safety and Tolerability of Cariprazine in a Dose-reduction Paradigm in the Prevention of Relapse in Bipolar I Disorder Patients Whose Current Episode is Manic or Depressive, With or Without Mixed Features [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; setembro de 2023 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT03573297. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03573297>

90. AbbVie. A 6-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Cariprazine in Pediatric Subjects (10 to 17 Years of Age) in the Treatment of Depressive Episodes Associated With Bipolar I Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04777357. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777357>

91. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs cariprazine [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

92. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Power BI Report cariprazina [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiMjg2Y2ZlNjMtNDVhZS00YTYwLTkzNTMtYTYwYTQwODRiZjk5liwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>

93. cariprazina | CDA-AMC [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/cariprazine-0>

94. FDA | Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>

95. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs iloperidone [Internet]. [citado 12 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022192>

96. Vanda Pharmaceuticals. Open-label Safety Study of a 1-year 8 to 24 mg/Day Dose Regimen of Iloperidone (FANAPT®) in Adolescent Patients With Schizophrenia or Bipolar I Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05648591. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05648591>

97. Alkermes, Inc. Long-term, Safety Extension Study of OLZ/SAM in Pediatric Subjects With Schizophrenia or Bipolar I Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04987229. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04987229>
98. Intra-Cellular Therapies, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Lumateperone Monotherapy in the Treatment of Patients With Major Depressive Episodes Associated With Bipolar I or Bipolar II Disorder (Bipolar Depression) or Major Depressive Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04285515. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04285515>
99. Intra-Cellular Therapies, Inc. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Lumateperone in the Acute Treatment of Patients With Manic Episodes or Manic Episodes With Mixed Features Associated With Bipolar I Disorder (Bipolar Mania) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06462612. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462612>
100. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs lumateperone [Internet]. [citado 15 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=209500>
101. Intra-Cellular Therapies, Inc. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Lumateperone in the Acute Treatment of Patients With Manic Episodes or Manic Episodes With Mixed Features Associated With Bipolar I Disorder (Bipolar Mania) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; junho de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06462586. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06462586>
102. Intra-Cellular Therapies, Inc. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumateperone for the Treatment of Major Depressive Episodes (MDEs) Associated With Bipolar I or Bipolar II Disorder (Bipolar Depression) in Pediatric Patients Aged 10 to 17 Years [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; julho de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06372964. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06372964>
103. Xenon Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Long-term, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Azetukalner in Bipolar I or II Depression [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07217860. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07217860>
104. Xenon Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Azetukalner in Depressive Episodes Associated With Bipolar I or II Disorder (Bipolar Depression) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2026 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07172516. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07172516>

105. Drug Report azetukalner [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/57897>
106. BioXcel Therapeutics Inc. Efficacy And Safety of BXCL501 Evaluated For At-Home Use In A Multisite Double-Blind Placebo-Controlled Trial For Agitation Associated With Schizophrenia And Bipolar Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; setembro de 2025 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT05658510. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05658510>
107. Jina Pharmaceuticals Inc. A Double-blind, Oral, Multiple-dose, Parallel, Randomized Study to Evaluate Efficacy and Safety of Endoxifen in Bipolar I Disorder Patients With Acute Mania Episodes With or Without Mixed Features [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2025 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06608641. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06608641>
108. Jina Pharmaceuticals Inc. A Double-blind, Oral, Multiple-dose, Parallel, Randomized Study to Evaluate Efficacy and Safety of Endoxifen in Bipolar I Disorder Patients [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; setembro de 2024 [citado 12 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT04315792. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04315792>
109. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety of KarXT for the Treatment of Mania or Mania With Mixed Features in Bipolar-I Disorder (BALSAM-3) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2026 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06929273. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06929273>
110. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive KarXT for the Treatment of Mania, With or Without Mixed Features, in Individuals With Bipolar-I Disorder Taking Lithium, Valproate, or Lamotrigine [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; março de 2026 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT07140913. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140913>
111. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Manic Episodes in Bipolar-I Disorder (BALSAM-2) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2026 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06951711. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951711>
112. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Manic Episodes in Bipolar-I Disorder (BALSAM-1) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2026 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06951698. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06951698>

113. Drug Report opakalin [Internet]. [citado 16 de abril de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/104839>

114. Biohaven Therapeutics Ltd. A Phase 2/3, Multicenter, Inpatient, Placebo-Controlled, Double-blind Trial of BHV-7000 for the Acute Treatment of Manic Episodes, With or Without Mixed Features, Associated With Bipolar I Disorder [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 15 de abril de 2026]. Clinical trial registration n.: NCT06419582. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06419582>

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 14 de abril de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\lithium carbonate\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia e condição clínica, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Ressalta-se que os resultados dependem das estratégias de busca e das bases consultadas, podendo existir documentos relevantes não identificados devido a variações terminológicas ou atrasos de indexação nas bases de dados.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 14 de abr. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 14 de abr. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 14 de abr. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 14 de abr. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 14 de abr. de 2026.

APÊNDICE 2 – Busca estratégica do demandante

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	"Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Title/Abstract] OR "Manic Depressive Illness"[Title/Abstract] OR "Manic-Depressive Psychosis"[Title/Abstract] OR "Bipolar Affective Disorder"[Title/Abstract] OR "Manic Depression"[Title/Abstract] OR "Bipolar I Disorder"[Title/Abstract])	61.033
	("Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Title/Abstract] OR "Lithium Salt"[Title/Abstract] OR "Lithium Compounds"[Title/Abstract] OR "Controlled-Release Lithium Carbonate"[Title/Abstract] OR "CR 450mg"[Title/Abstract]))	5.437
	#1 AND #2	1.980
	#1 AND #2 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	294
Embase	'bipolar disorder'/exp	103.430
	'bipolar disorder':ti,ab,kw OR 'manic depressive illness':ti,ab,kw R 'manic-depressive psychosis':ti,ab,kw OR 'bipolar affective disorder':ti,ab,kw OR 'manic depression':ti,ab,kw OR 'bipolar i disorder':ti,ab,kw	63040
	#1 OR #2	104.599
	'lithium carbonate'/exp	9.232
	'lithium carbonate':ti,ab,kw OR 'lithium salt':ti,ab,kw OR 'lithium compound*':ti,ab,kw OR 'controlled-release lithium carbonate':ti,ab,kw OR 'cr 450mg':ti,ab,kw	4.304
	#4 OR #5	10.913
	#3 AND #6	3.045
#7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	228	
Cochrane Library (revisões completas)	MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees	3.630
	("Bipolar Disorder" OR "Manic Depressive Illness" OR "Manic Depressive Psychosis" OR "Bipolar Affective Disorder" OR "Manic Depression" OR "Bipolar I Disorder"):ti,ab,kw	7.566
	#1 OR #2	7.566
	MeSH descriptor: [Lithium Carbonate] explode all trees	494
	("Lithium Carbonate" OR "Lithium Salt" OR "Lithium Compounds" OR "Controlled-Release Lithium Carbonate" OR "CR 450mg"):ti,ab,kw	1.067
	#4 OR #5	1.067
	#3 AND #6	506
Total de referências identificadas		1.028

Data da busca: 18 de outubro de 2024. Fonte: dossiê do demandante

APÊNDICE 3 – Busca estratégica complementar pelo parecerista

Base de Dados MEDLINE via PubMed	Data da Busca 12/01/2026
Palavras-chave	Resultados
<p>População (P)</p> <p>"Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Disorders"[Text Word] OR "Disorder, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Mood Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Mood Disorders"[Text Word] OR "Disorder, Bipolar Mood"[Text Word] OR "Mood Disorder, Bipolar"[Text Word] OR "Manic Depression"[Text Word] OR "Depression, Manic"[Text Word] OR "Depressions, Manic"[Text Word] OR "Affective Psychosis, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Affective Psychosis"[Text Word] OR "Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word] OR "Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word] OR "Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word] OR "Psychoses, Manic Depressive"[Text Word] OR "Manic-Depressive Psychosis"[Text Word] OR "Manic Depressive Psychosis"[Text Word] OR "Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word] OR "Psychosis, Manic Depressive"[Text Word] OR "Depression, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Depression"[Text Word] OR "Manic Disorder"[Text Word] OR "Disorder, Manic"[Text Word] OR "Manic Disorders"[Text Word] OR "Bipolar Disorder Type 1"[Text Word] OR "Type 1 Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Disorder Type 2"[Text Word] OR "Type 2 Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Manic Depressive Illness"[Text Word] OR "Bipolar Affective Disorder"[Text Word] OR "Bipolar I Disorder"[Text Word]</p>	66.423
<p>Intervenção (I)</p> <p>"Lithium Carbonate" [Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Lithium"[Text Word] OR "Dilithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Dilithium"[Text Word] OR "Priadel"[Text Word] OR "Lithonate"[Text Word] OR "CP-15,467-61"[Text Word] OR "CP 15,467 61"[Text Word] OR "CP15,46761"[Text Word] OR "Lithotabs"[Text Word] OR "Lithobid"[Text Word] OR "Lithane"[Text Word] OR "Eskalith"[Text Word] OR "Quilinorm-retard"[Text Word] OR "Quilinormretard"[Text Word] OR "Quilinorm retard"[Text Word] OR "NSC-16895"[Text Word] OR "NSC16895"[Text Word] OR "NSC 16895"[Text Word] OR "Micalith"[Text Word] OR "Lithium Bicarbonate"[Text Word] OR "Bicarbonato, Lithium"[Text Word] OR "Lithium"[Mesh] OR "Lithium"[Text Word] OR "Lithium-7"[Text Word] OR "Lithium 7"[Text Word] OR "Lithium Salt"[Text Word] OR "Lithium Compounds"[Text Word] OR "Carbolithium"[Text Word]</p>	86.390
<p>Intervenção (I)</p> <p>"Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Delayed-Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed-Action Preparation"[Text Word] OR "Delayed Action Preparation"[Text Word] OR "Depot Preparations"[Text Word] OR "Depot Preparation"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparations"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparation"[Text Word] OR "Prolonged Action Preparation"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparations"[Text Word] OR "Sustained Release Formulations"[Text Word] OR "Extended Release Preparations"[Text Word] OR "Extended Release Formulations"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparation"[Text Word] OR "Sustained Release Preparation"[Text Word] OR "Extended Release Formulation"[Text Word] OR "Extended Release Preparation"[Text Word] OR "Slow Release Formulation"[Text Word] OR "Sustained Release Formulation"[Text Word] OR "Timed-Release Preparations"[Text Word] OR "Timed Release Preparations"[Text Word] OR "Timed-Release Preparation"[Text Word] OR "Timed Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Formulation"[Text Word] OR "Controlled Release Formulations"[Text Word] OR "Formulation, Controlled Release"[Text Word] OR "Formulations, Controlled Release"[Text Word] OR "Release Formulation, Controlled"[Text Word] OR "Release Formulations, Controlled"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulations"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulation"[Text Word] OR "extended release"[Text Word] OR "extended-release"[Text Word] OR "prolonged release"[Text Word] OR "prolonged-release"[Text Word] OR "sustained release"[Text Word] OR "sustained-release"[Text Word] OR "controlled release"[Text Word] OR "controlled-release"[Text Word] OR "modified release"[Text Word] OR "modified-release"[Text Word] OR "slow release"[Text Word] OR "slow-release"[Text Word] OR "delayed action"[Text Word] OR "delayed-action"[Text Word] OR "delayed release"[Text Word] OR "delayed-release"[Text Word] OR "timed release"[Text Word] OR "timed-release"[Text Word] OR "long acting"[Text Word] OR "long-acting"[Text Word] OR "long term release"[Text Word] OR "long-term release"[Text Word]</p>	135.227
<p>Intervenção (I)</p> <p>("Lithium Carbonate" [Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Lithium"[Text Word] OR "Dilithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Dilithium"[Text Word] OR "Priadel"[Text Word] OR "Lithonate"[Text Word] OR "CP-15,467-61"[Text Word] OR "CP 15,467 61"[Text Word] OR "CP15,46761"[Text Word] OR "Lithotabs"[Text Word] OR "Lithobid"[Text Word] OR "Lithane"[Text Word] OR "Eskalith"[Text Word] OR "Quilinorm-retard"[Text Word] OR "Quilinormretard"[Text Word] OR "Quilinorm retard"[Text Word] OR "NSC-16895"[Text Word] OR "NSC16895"[Text Word] OR "NSC 16895"[Text Word] OR "Micalith"[Text Word] OR "Lithium Bicarbonate"[Text Word] OR "Bicarbonato, Lithium"[Text Word] OR "Lithium"[Mesh] OR "Lithium"[Text Word] OR "Lithium-7"[Text Word] OR "Lithium 7"[Text Word] OR "Lithium Salt"[Text Word] OR "Lithium Compounds"[Text Word] OR "Carbolithium"[Text Word]) AND ("Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Delayed-Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed-Action Preparation"[Text Word] OR "Delayed Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed-Action Preparation"[Text Word] OR "Depot Preparations"[Text Word] OR "Depot Preparation"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparations"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparation"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparations"[Text Word] OR</p>	409

Base de dados: MEDLINE via PubMed	Data da busca: 12/01/2025
Palavras-chave	Resultados
<p>"Sustained Release Formulations"[Text Word] OR "Extended Release Preparations"[Text Word] OR "Extended Release Formulations"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparation"[Text Word] OR "Sustained Release Preparation"[Text Word] OR "Extended Release Formulation"[Text Word] OR "Extended Release Preparation"[Text Word] OR "Slow Release Formulation"[Text Word] OR "Sustained Release Formulation"[Text Word] OR "Timed-Release Preparations"[Text Word] OR "Timed Release Preparations"[Text Word] OR "Timed-Release Preparation"[Text Word] OR "Timed Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Formulation"[Text Word] OR "Controlled Release Formulations"[Text Word] OR "Formulation, Controlled Release"[Text Word] OR "Formulations, Controlled Release"[Text Word] OR "Release Formulation, Controlled"[Text Word] OR "Release Formulations, Controlled"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulations"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulation"[Text Word] OR "extended release"[Text Word] OR "extended-release"[Text Word] OR "prolonged release"[Text Word] OR "prolonged-release"[Text Word] OR "sustained release"[Text Word] OR "sustained-release"[Text Word] OR "controlled release"[Text Word] OR "controlled-release"[Text Word] OR "modified release"[Text Word] OR "modified-release"[Text Word] OR "slow release"[Text Word] OR "slow-release"[Text Word] OR "delayed action"[Text Word] OR "delayed-action"[Text Word] OR "delayed release"[Text Word] OR "delayed-release"[Text Word] OR "timed release"[Text Word] OR "timed-release"[Text Word] OR "long acting"[Text Word] OR "long-acting"[Text Word] OR "long term release"[Text Word] OR "long-term release"[Text Word])</p>	

Relatório preliminar

Base de dados: MEDLINE via PubMed		Data da busca: 12/01/2026
Palavras-chave		Resultados
População + Intervenção (P + I)	<p>"Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Disorders"[Text Word] OR "Disorder, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Mood Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Mood Disorders"[Text Word] OR "Disorder, Bipolar Mood"[Text Word] OR "Mood Disorder, Bipolar"[Text Word] OR "Manic Depression"[Text Word] OR "Depression, Manic"[Text Word] OR "Depressions, Manic"[Text Word] OR "Affective Psychosis, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Affective Psychosis"[Text Word] OR "Psychoses, Bipolar Affective"[Text Word] OR "Psychosis, Bipolar Affective"[Text Word] OR "Psychoses, Manic-Depressive"[Text Word] OR "Psychoses, Manic Depressive"[Text Word] OR "Manic-Depressive Psychosis"[Text Word] OR "Manic Depressive Psychosis"[Text Word] OR "Psychosis, Manic-Depressive"[Text Word] OR "Psychosis, Manic Depressive"[Text Word] OR "Depression, Bipolar"[Text Word] OR "Bipolar Depression"[Text Word] OR "Manic Disorder"[Text Word] OR "Disorder, Manic"[Text Word] OR "Manic Disorders"[Text Word] OR "Bipolar Disorder Type 1"[Text Word] OR "Type 1 Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Bipolar Disorder Type 2"[Text Word] OR "Type 2 Bipolar Disorder"[Text Word] OR "Manic Depressive Illness"[Text Word] OR "Bipolar Affective Disorder"[Text Word] OR "Bipolar I Disorder"[Text Word]) AND ((["Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Lithium"[Text Word] OR "Dilithium Carbonate"[Text Word] OR "Carbonate, Dilithium"[Text Word] OR "Priadel"[Text Word] OR "Lithonate"[Text Word] OR "CP-15,467-61"[Text Word] OR "CP 15,467 61"[Text Word] OR "CP15,46761"[Text Word] OR "Lithotabs"[Text Word] OR "Lithobid"[Text Word] OR "Lithane"[Text Word] OR "Eskalith"[Text Word] OR "Quilinorm-retard"[Text Word] OR "Quilinormretard"[Text Word] OR "Quilinorm retard"[Text Word] OR "NSC-16895"[Text Word] OR "NSC16895"[Text Word] OR "NSC 16895"[Text Word] OR "Micalith"[Text Word] OR "Lithium Bicarbonate"[Text Word] OR "Bicarbonato, Lithium"[Text Word] OR "Lithium"[Mesh] OR "Lithium"[Text Word] OR "Lithium-7"[Text Word] OR "Lithium 7"[Text Word] OR "Lithium Salt"[Text Word] OR "Lithium Compounds"[Text Word] OR "Carbolithium"[Text Word]) AND ("Delayed-Action Preparations"[Mesh] OR "Delayed-Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed Action Preparations"[Text Word] OR "Delayed-Action Preparation"[Text Word] OR "Delayed Action Preparation"[Text Word] OR "Depot Preparations"[Text Word] OR "Depot Preparation"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparations"[Text Word] OR "Prolonged-Action Preparation"[Text Word] OR "Prolonged Action Preparation"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparations"[Text Word] OR "Sustained Release Formulations"[Text Word] OR "Extended Release Preparations"[Text Word] OR "Extended Release Formulations"[Text Word] OR "Sustained-Release Preparation"[Text Word] OR "Sustained Release Preparation"[Text Word] OR "Extended Release Formulation"[Text Word] OR "Extended Release Preparation"[Text Word] OR "Slow Release Formulation"[Text Word] OR "Sustained Release Formulation"[Text Word] OR "Timed-Release Preparations"[Text Word] OR "Timed Release Preparations"[Text Word] OR "Timed-Release Preparation"[Text Word] OR "Timed Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Preparations"[Text Word] OR "Controlled Release Formulation"[Text Word] OR "Controlled Release Formulations"[Text Word] OR "Formulation, Controlled Release"[Text Word] OR "Formulations, Controlled Release"[Text Word] OR "Release Formulation, Controlled"[Text Word] OR "Release Formulations, Controlled"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulations"[Text Word] OR "Controlled-Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled Release Preparation"[Text Word] OR "Controlled-Release Formulation"[Text Word] OR "extended release"[Text Word] OR "extended-release"[Text Word] OR "prolonged release"[Text Word] OR "prolonged-release"[Text Word] OR "sustained release"[Text Word] OR "sustained-release"[Text Word] OR "controlled release"[Text Word] OR "controlled-release"[Text Word] OR "modified release"[Text Word] OR "modified-release"[Text Word] OR "slow release"[Text Word] OR "slow-release"[Text Word] OR "delayed action"[Text Word] OR "delayed-action"[Text Word] OR "delayed release"[Text Word] OR "delayed-release"[Text Word] OR "timed release"[Text Word] OR "timed-release"[Text Word] OR "long acting"[Text Word] OR "long-acting"[Text Word] OR "long term release"[Text Word] OR "long-term release"[Text Word]))</p>	158

Base de dados: EMBASE		Data da busca: 12/01/2026
Palavras-chave		Resultados
P	'bipolar disorder'/syn OR 'bipolar affective disorder' OR 'bipolar and related disorders' OR 'bipolar illness' OR 'bipolar psychosis' OR 'depression, manic' OR 'manic depression' OR 'manic depression psychosis' OR 'manic depressive' OR 'manic depressive disease' OR 'manic depressive disorder' OR 'manic depressive illness' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive reaction' OR 'manic depressive syndrome' OR 'maniodepressive psychosis' OR 'mano depressive syndrome' OR 'psychosis, manic depressive' OR 'bipolar disorder' OR 'bipolar I disorder'/syn OR 'bipolar II disorder'/syn	117.332
I	'lithium'/syn OR 'lithium' OR 'lithium carbonate'/syn OR 'lithium carbonate'	28.009
	'modified release formulation'/syn OR 'controlled release formulation'/syn OR 'delayed release formulation'/syn OR 'extended release formulation'/syn OR 'slow release formulation'/syn OR 'sustained release formulation'/syn OR 'extended release' OR 'extended-release' OR 'prolonged release' OR 'prolonged-release' OR 'sustained release' OR 'sustained-release' OR 'controlled release' OR 'controlled-release' OR 'modified release' OR 'modified-release' OR 'slow release' OR 'slow-release' OR 'long term release' OR 'long-term release'	134.789

Base de dados: EMBASE		Data da busca: 12/01/2026
Palavras-chave		Resultados
	#2 AND #3	701
P + I	#1 AND #4	234

Base de dados: Cochrane		Data da busca: 12/01/2026
Cochrane		
Search Name:	Lítio - Transtorno bipolar	
Date Run:	12/01/2026 19:56:58	
Comment:		
ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees	3686
#2	Type 2 Bipolar Disorder	5118
#3	Psychoses, Manic Depressive	47
#4	Bipolar Affective Psychosis	293
#5	Bipolar Mood Disorders	1874
#6	Disorder, Bipolar Mood	2860
#7	Manic-Depressive Psychosis	73
#8	Bipolar Disorders	4872
#9	Mood Disorder, Bipolar	2860
#10	Manic Depressive Psychosis	212
#11	Disorder, Bipolar	8796
#12	Bipolar Mood Disorder	2860
#13	Depressions, Manic	11
#14	Psychosis, Manic Depressive	212
#15	Depression, Manic	1149
#16	Psychoses, Bipolar Affective	90
#17	Affective Psychosis, Bipolar	293
#18	Psychoses, Manic-Depressive	15
#19	Manic Depression	1149
#20	Psychosis, Manic-Depressive	73
#21	Psychosis, Bipolar Affective	293
#22	Type 1 Bipolar Disorder	5776
#23	Bipolar Disorder Type 1	5776
#24	Manic Disorders	1028
#25	Manic Disorder	1956
#26	Disorder, Manic	1956
#27	Bipolar Depression	5121
#28	Depression, Bipolar	5121
#29	Manic Depressive Illness	407
#30	Bipolar Affective Disorder	1574
#31	Bipolar I Disorder	3333
#32	Bipolar II Disorder	1509
#33	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	9745
#34	MeSH descriptor: [Lithium Carbonate] explode all trees	500
#35	Carbonate, Dilithium	1
#36	Carbonate, Lithium	891
#37	Dilithium Carbonate	1
#38	Lithonate; Lithane	2
#39	Lithobid; Lithotabs	0
#40	Quilinormretard	1
#41	Quilinorm-retard	1
#42	Quilinorm retard	1
#43	Bicarbonato, Lithium	13
#44	Lithium Bicarbonate	13
#45	Micalith	1

#46	Eskalith	11
#47	Priadel	10
#48	NSC 16895	1
#49	NSC-16895	1
#50	NSC16895	0
#51	Lithium Salt	90
#52	Lithium Compounds	283
#53	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	1223
#54	MeSH descriptor: [Delayed-Action Preparations] explode all trees	8050
#55	Delayed Action Preparation	1172
#56	Delayed-Action Preparation	903
#57	Delayed Action Preparations	7228
#58	Depot Preparation	216
#59	Depot Preparations	522
#60	Timed-Release Preparations	23
#61	Timed-Release Preparation	12
#62	Timed Release Preparations	69
#63	Timed Release Preparation	47
#64	Extended Release Preparations	1829
#65	Sustained Release Formulation	1712
#66	Extended Release Preparation	325
#67	Extended Release Formulations	751
#68	Extended Release Formulation	1629
#69	Sustained Release Formulations	763
#70	Sustained-Release Preparations	1830
#71	Slow Release Formulation	690
#72	Sustained-Release Preparation	1392
#73	Sustained Release Preparation	1575
#74	Prolonged Action Preparation	436
#75	Prolonged-Action Preparation	12
#76	Prolonged-Action Preparations	42
#77	Controlled Release Formulation	5830
#78	Formulations, Controlled Release	2704
#79	Release Formulations, Controlled	2704
#80	Controlled Release Formulations	2704
#81	Controlled-Release Formulations	417
#82	Controlled-Release Preparation	281
#83	Controlled Release Preparation	2865
#84	Formulation, Controlled Release	5830
#85	Controlled-Release Formulation	935
#86	Release Formulation, Controlled	5830
#87	Controlled Release Preparations	5970
#88	Controlled-Release Preparations	967
#89	extended release	6919
#90	extended-release	6119
#91	prolonged release	3145
#92	prolonged-release	1287
#93	sustained release	6739
#94	sustained-release	4951
#95	controlled release	46312
#96	controlled-release	2321
#97	modified release	3254
#98	modified-release	1080
#99	slow release	3110
#100	slow-release	2176
#101	long term release	4307
#102	long-term release	4039
#103	#54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102	49684
#104	#53 AND #103	100
#105	#33 AND #104	40

Base de Dados Litius	Data da busca 14/03/2020
Palavras-chave	Resultados
<p>▫ (Transtorno Bipolar) OR (Bipolar Disorder) OR (Trastorno Bipolar) OR (Trouble bipolaire) OR (Depressão Bipolar) OR (Depressão Maníaca) OR (Psicose Afetiva Bipolar) OR (Psicose Maníaco-Depressiva) OR (Transtorno Bipolar Tipo 1) OR (Transtorno Bipolar Tipo 2) OR (Transtorno Bipolar do Humor) OR (Transtorno Bipolar do Tipo 1) OR (Transtorno Bipolar do Tipo 2) OR (Transtorno Maníaco)</p>	3.655
<p>(Carbonato de Lítio) OR (Lithium Carbonate) OR (Bicarbonato, Lithium) OR (Carbonate, Dilithium) OR (Carbonate, Lithium) OR (CP 15,467 61) OR (CP-15,467-61) OR (CP15,46761) OR (Dilithium Carbonate) OR (Eskalith) OR (Lithane) OR (Lithium Bicarbonato) OR (Lithobid) OR (Lithonate) OR (Lithotabs) OR (Micalith) OR (NSC 16895) OR (NSC-16895) OR (NSC16895) OR (Priadel) OR (Quilinorm retard) OR (Quilinorm-retard) OR (Quilinorm) OR (Lithium) OR (Lithium Compounds)</p>	98
<p>— (Formulação de Liberação Controlada) OR (Formulação de Liberação Lenta) OR (Formulação de Liberação Sustentada) OR (Formulação para Liberação Controlada) OR (Formulações de Ação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Controlada) OR (Formulações de Liberação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Sustentada) OR (Formulações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Formulações Temporizadas) OR (Preparação de Ação Prolongada) OR (Preparação de Depósito) OR (Preparação de Liberação Controlada) OR (Preparação de Liberação Tempo-Controlada) OR (Preparação de Liberação Temporizada) OR (Preparação para Ação Retardada) OR (Preparações de Ação Prolongada) OR (Preparações de Ação Tardia) OR (Preparações de Depósito) OR (Preparações de Liberação Lenta) OR (Preparações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Preparações de Tempo Longo de Liberação) OR (Preparações para Liberação Prolongada) OR (Preparações Temporizadas) OR (Delayed-Action Preparations) OR (Controlled Release Formulation) OR (Controlled Release Formulations) OR (Controlled Release Preparation) OR (Controlled Release Preparations) OR (Controlled-Release Formulation) OR (Controlled-Release Formulations) OR (Controlled-Release Preparation) OR (Controlled-Release Preparations) OR (Delayed Action Preparation) OR (Delayed Action Preparations) OR (Delayed-Action Preparation) OR (Depot Preparation) OR (Depot Preparations) OR (Extended Release Formulation) OR (Extended Release Formulations) OR (Extended Release Preparation) OR (Extended Release Preparations) OR (Formulation, Controlled Release) OR (Formulations, Controlled Release) OR (Prolonged Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparations) OR (Release Formulation, Controlled) OR (Release Formulations, Controlled) OR (Slow Release Formulation) OR (Sustained Release Formulation) OR (Sustained Release Formulations) OR (Sustained Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparations) OR (Timed Release Preparation) OR (Timed Release Preparations) OR (Timed-Release Preparation) OR (Timed-Release Preparations) OR (extended release) OR (extended-release) OR (prolonged release) OR (prolonged-release) OR (sustained release) OR (sustained-release) OR (controlled release) OR (controlled-release) OR (modified release) OR (modified-release) OR (slow release) OR (slow-release) OR (long term release) OR (long-term release)</p>	
<p>((Carbonato de Lítio) OR (Lithium Carbonate) OR (Bicarbonato, Lithium) OR (Carbonate, Dilithium) OR (Carbonate, Lithium) OR (CP 15,467 61) OR (CP-15,467-61) OR (CP15,46761) OR (Dilithium Carbonate) OR (Eskalith) OR (Lithane) OR (Lithium Bicarbonato) OR (Lithobid) OR (Lithonate) OR (Lithotabs) OR (Micalith) OR (NSC 16895) OR (NSC-16895) OR (NSC16895) OR (Priadel) OR (Quilinorm retard) OR (Quilinorm-retard) OR (Quilinorm) OR (Lithium) OR (Lithium Compounds)) AND ((Formulação de Liberação Controlada) OR (Formulação de Liberação Lenta) OR (Formulação de Liberação Sustentada) OR (Formulação para Liberação Controlada) OR (Formulações de Ação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Controlada) OR (Formulações de Liberação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Sustentada) OR (Formulações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Formulações Temporizadas) OR (Preparação de Ação Prolongada) OR (Preparação de Depósito) OR (Preparação de Liberação Controlada) OR (Preparação de Liberação Tempo-Controlada) OR (Preparação de Liberação Temporizada) OR (Preparação para Ação Retardada) OR (Preparações de Ação Prolongada) OR (Preparações de Ação Tardia) OR (Preparações de Depósito) OR (Preparações de Liberação Lenta) OR (Preparações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Preparações de Tempo Longo de Liberação) OR (Preparações para Liberação Prolongada) OR (Preparações Temporizadas) OR (Delayed-Action Preparations) OR (Controlled Release Formulation) OR (Controlled Release Formulations) OR (Controlled Release Preparation) OR (Controlled Release Preparations) OR (Controlled-Release Formulation) OR (Controlled-Release Formulations) OR (Controlled-Release Preparation) OR (Controlled-Release Preparations) OR (Delayed Action Preparation) OR (Delayed Action Preparations) OR (Delayed-Action Preparation) OR (Depot Preparation) OR (Depot Preparations) OR (Extended Release Formulation) OR (Extended Release Formulations) OR (Extended Release Preparation) OR (Extended Release Preparations) OR (Formulation, Controlled Release) OR (Formulations, Controlled Release) OR (Prolonged Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparations) OR (Release Formulation, Controlled) OR (Release Formulations, Controlled) OR (Slow Release Formulation) OR (Sustained Release Formulation) OR (Sustained Release Formulations) OR (Sustained Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparations) OR (Timed Release Preparation) OR (Timed Release Preparations) OR (Timed-Release Preparation) OR (Timed-Release Preparations) OR (extended release) OR (extended-release) OR (prolonged release) OR (prolonged-</p>	

Base de dados: Lilacs	Data da busca: 12/01/2025
Palavras-chave	Resultados
release) OR (sustained release) OR (sustained-release) OR (controlled release) OR (controlled-release) OR (modified release) OR (modified-release) OR (slow release) OR (slow-release) OR (long term release) OR (long-term release))	
P + I ((Transtorno Bipolar) OR (Bipolar Disorder) OR (Transtorno Bipolar) OR (Trouble bipolaire) OR (Depressão Bipolar) OR (Depressão Maníaca) OR (Psicose Afetiva Bipolar) OR (Psicose Maníaco-Depressiva) OR (Transtorno Bipolar Tipo 1) OR (Transtorno Bipolar Tipo 2) OR (Transtorno Bipolar do Humor) OR (Transtorno Bipolar do Tipo 1) OR (Transtorno Bipolar do Tipo 2) OR (Transtorno Maníaco)) AND (((Carbonato de Lítio) OR (Lithium Carbonate) OR (Bicarbonato, Lithium) OR (Carbonate, Dilithium) OR (Carbonate, Lithium) OR (CP 15,467 61) OR (CP-15,467-61) OR (CP15,46761) OR (Dilithium Carbonate) OR (Eskalith) OR (Lithane) OR (Lithium Bicarbonato) OR (Lithobid) OR (Lithonate) OR (Lithotabs) OR (Micalith) OR (NSC 16895) OR (NSC-16895) OR (NSC16895) OR (Priadel) OR (Quilinorm retard) OR (Quilinorm-retard) OR (Quilinorm) OR (Lithium) OR (Lithium Compounds)) AND ((Formulação de Liberação Controlada) OR (Formulação de Liberação Lenta) OR (Formulação de Liberação Sustentada) OR (Formulação para Liberação Controlada) OR (Formulações de Ação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Controlada) OR (Formulações de Liberação Prolongada) OR (Formulações de Liberação Sustentada) OR (Formulações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Formulações Temporizadas) OR (Preparação de Ação Prolongada) OR (Preparação de Depósito) OR (Preparação de Liberação Controlada) OR (Preparação de Liberação Tempo-Controlada) OR (Preparação de Liberação Temporizada) OR (Preparação para Ação Retardada) OR (Preparações de Ação Prolongada) OR (Preparações de Ação Tardia) OR (Preparações de Depósito) OR (Preparações de Liberação Lenta) OR (Preparações de Liberação Tempo-Controladas) OR (Preparações de Tempo Longo de Liberação) OR (Preparações para Liberação Prolongada) OR (Preparações Temporizadas) OR (Delayed-Action Preparations) OR (Controlled Release Formulation) OR (Controlled Release Formulations) OR (Controlled Release Preparation) OR (Controlled Release Preparations) OR (Controlled-Release Formulation) OR (Controlled-Release Formulations) OR (Controlled-Release Preparation) OR (Controlled-Release Preparations) OR (Delayed Action Preparation) OR (Delayed Action Preparations) OR (Delayed-Action Preparation) OR (Depot Preparation) OR (Depot Preparations) OR (Extended Release Formulation) OR (Extended Release Formulations) OR (Extended Release Preparation) OR (Extended Release Preparations) OR (Formulation, Controlled Release) OR (Formulations, Controlled Release) OR (Prolonged Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparation) OR (Prolonged-Action Preparations) OR (Release Formulation, Controlled) OR (Release Formulations, Controlled) OR (Slow Release Formulation) OR (Sustained Release Formulation) OR (Sustained Release Formulations) OR (Sustained Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparation) OR (Sustained-Release Preparations) OR (Timed Release Preparation) OR (Timed Release Preparations) OR (Timed-Release Preparation) OR (Timed-Release Preparations) OR (extended release) OR (extended-release) OR (prolonged release) OR (prolonged-release) OR (sustained release) OR (sustained-release) OR (controlled release) OR (controlled-release) OR (modified release) OR (modified-release) OR (slow release) OR (slow-release) OR (long term release) OR (long-term release)))	156

Data das buscas: 12 de janeiro de 2025

APÊNDICE 4 – Estudos excluídos pelo parecerista após leitura completa

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Petrucci, A. and Barbuti, M. and Colombini, P. and De Dominicis, F. and Gemmellaro, T. and Rocca, F.D. and Cosentino, V. and Romeo, F. and Salarpi, G. and Brancati, G.E. and Pistolesi, G. and Schiavi, E. and Perugi, G.	P.343 Comparison between immediate-release lithium carbonate and prolonged-release lithium sulphate: preliminary results	Tipo de publicação incorreto. Resumo de congresso.
Tortorelli, M. and Tatini, L. and D'Anna, G. and Santella, M. and Piumelli, F. and Cassioli, E. and Ballerini, A.	Switching from carbolithium to lithium sulphate prolonged-release: Differences in subjective experience of psychosocial functioning and quality of life	Desenho de estudo incorreto. Estudo transversal.
Ramaswamy, S. and Driscoll, D. and Smith, L.M.	An open-label prophylaxis study of lithium plus extended-release carbamazepine (ERC-CBZ) combination for rapid cycling bipolar disorder	Tipo de publicação incorreto. Carta ao editor.
	Clinical Evaluation of Switching to Lithiofor® (Lithium Sulphate Slow -Release, Li-SR Tablets) From Carbolithium® (Lithium Carbonate Immediate-Release, Li-IR, Capsules) in Bipolar Patients, Poorly Tolerant to Lithium Immediate-release Treatment.	Tipo de publicação incorreto. Registro no clinicaltrials.gov sem resultados publicados
Chen, G. and Lee, R. and Zhao, Z. and Serenko, M.	A Phase 1 study to assess the effect of LU AA21004 on the steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy male subjects	Desfecho incorreto. Estudo de farmacocinética.
	A Single Dose, Two-Period, Two-Treatment Crossover Bioequivalency Study of 300 mg Lithium Carbonate Extended Release Tablets Under Fasting Conditions.	Desfecho incorreto. Estudo de bioequivalência.
	A Single Dose, Three-Treatment, Three-Period, Six-Sequence Crossover Bioequivalency Study of 450 mg Lithium Carbonate Extended Release Tablets Under Fed Conditions	Desfecho incorreto. Estudo de bioequivalência.
	An Open-labeled, Parallel-group, Single-blinded (Rater) Pilot Study to Investigate the Neuroprotective Effects of of Low-dose Lithium in Young Subjects at Ultra High Risk (UHR) of Developing a First-episode Psychotic Disorder	População incorreta
Tondo, L. and Tagliamonte, A. and Ghiani, C. and Mercenaro, S.	Intensive treatment with lithium carbonate "once a day" in bipolar patients	Artigo não encontrado
Dishman, B.R. and Kodsí, A.B. and Lacro, J.P. and Ellenor, G.L.	Clinical outcome of a switch from sustained-release to standard-release lithium	Artigo não encontrado
	Sustained-release lithium	Artigo não encontrado
Olie, J.P. and Deslandes, B. and Mirabel, V. and Bejuít, R. and Ferreri, M. and Poirier, M.F.	Pharmacokinetics and clinical interest of a new sustained-release formulation of lithium carbonate in the chronic management of patients with recurrent mood disorders	Artigo não encontrado
Kabes, J. and Kabesova, L.	Pharmacokinetic study with a new form of the retarded lithium carbonate	Artigo não encontrado
Balon, R. and Kabes, J.	A comparison of various dosages of long-acting lithium carbonate	Artigo não encontrado

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Zapletalek, M. and Hanus, H. and Kindernayova, H. and Kucerova, H.	Clinical experience with the preparation lithium carbonicum retard in psychiatry	Artigo não encontrado
Panteleeva, G.P. and Mikhailova, N.M. and Belyaev, B.S.	Comparative characteristics of the prophylactic properties of instant- and prolonged-action lithium carbonate preparations in endogenous affective psychoses	Artigo não encontrado
Molcan, J. and Rakus, A. and Motylova, A.	Pharmacokinetic study of lithium retard in affective psychosis	Artigo não encontrado
Bohacek, N. and Mihovilovic, M.	Slow-release lithium carbonate versus standard preparation in bipolar affective disorders	Artigo não encontrado
Thornhill, D.P.	Comparison of ordinary and sustained release lithium carbonate in manic patients	Artigo não encontrado
Consbruch, U. and Orth, M. and Degkwitz, R.	Clinical evaluation of lithium aspartate	Artigo não encontrado
Giannelli, A. and Jogan, E. and Rizzo, M.	Results of the clinical use of a long acting preparation of lithium salts	Artigo não encontrado
Ventouras, K. and Kick, P. and Buri, P.	New sustained release form of lithium sulfate	Artigo não encontrado
	Lithium for acute mania	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Gao, Keming and Goto, Toyomi and Yuan, Chengmei and Brownrigg, Brittany and Conroy, Carla and Chan, Philip K and Serrano, Mary Beth and Ganocy, Stephen J and Fang, Fang and Calabrese, Joseph R	A Pilot Study of the Effectiveness of Lithium Versus Quetiapine Immediate Release Monotherapy in Patients With Bipolar Spectrum Disorders.	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Kishi T and Ikuta T and Matsuda Y and Sakuma K and Okuya M and Mishima K and Iwata N	Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Nestsiarovich A and Gaudiot CES and Baldessarini RJ and Vieta E and Zhu Y and Tohen M	Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Girardi P and Brugnoli R and Manfredi G and Sani G	Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations.	Desenho incorreto. Revisão de literatura.
Carter L and Zolezzi M and Lewczyk A	An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection.	Desfecho incorreto. Avalia apenas parâmetros de função renal.
Lähteenvuo M and Paljärvi T and Tanskanen A and Taipale H and Tiihonen J	Real-world effectiveness of pharmacological treatments for bipolar disorder: register-based national cohort study.	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Castrogiovanni P	A novel slow-release formulation of lithium carbonate (Carbolithium Once-A-Day) vs. standard Carbolithium: a comparative pharmacokinetic study.	Artigo não encontrado
Thornhill DP	Pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients after acute dosage.	Desfecho incorreto. Estudo de farmacocinética.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Sesso G and Bargnesi F and Mutti G and Berloffa S and Viglione V and Fantozzi P and Tolomei G and Guccione F and Muratori P and Milone A and Masi G	Extended-Release Lithium Treatment for Adolescents with Bipolar Disorder with or Without Comorbid Autism Spectrum Disorder: Protocol of a Longitudinal Prospective Naturalistic Study for the Assessment of Efficacy and Tolerability.	Tipo de publicação incorreto. Protocolo de estudo observacional.
Holm M and Tanskanen A and Lähteenvuo M and Tiihonen J and Taipale H	Comparative effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the prevention of hospitalization after lithium discontinuation in bipolar disorder.	Intervenção incorreta. Não avalia lítio liberação prolongada.
Lowe MR and Batchelor DH	Depot neuroleptics and manic depressive psychosis.	Artigo não encontrado
Nilsson A and Axelsson R	Psychopathology during long-term lithium treatment of patients with major affective disorders. A prospective study.	Artigo não encontrado
Coppen A	Depression as a lethal disease: prevention strategies.	Artigo não encontrado
Khvilivitskii TY and Mikhalenko IN and Zlatkina GN	The use of long acting lithium carbonate (Micalith) in patients with affective psychoses.	Artigo não encontrado
Wallis J and Miller R and McFadyen ML and Carlile JB	A comparative study of standard and slow-release oral lithium carbonate products.	Artigo não encontrado
Lavantes B and Senimon F and Bayle FJ	[Compliance with and tolerance of sustained-release lithium carbonate].	Desenho incorreto. Revisão de literatura.
Lesar TS and Tollefson G and Koch M	Relationship between patient variables and lithium dosage requirements.	Artigo não encontrado
Ehrlich BE and Diamond JM	Lithium absorption: implications for sustained-release lithium preparations.	Tipo de publicação incorreto. Carta ao editor
Widerlöv E	A comparative double-blind study of the side effects of Litarex and Lithionit Durettes.	Artigo não encontrado
Ventouras K and Kick P and Buri P	[New sustained release form of lithium sulfate].	Artigo não encontrado
Caldwell HC and Westlake WJ and Connor SM and Flanagan T	A pharmacokinetic analysis of lithium carbonate absorption from several formulations in man.	Desfecho incorreto. Estudo de farmacocinética.
Koch-Bourdouxhe S	[Lithium salts in cyclophrenia (manic-depressive psychosis)].	Artigo não encontrado
Lippmann S and Evans R	A comparison of three types of lithium release preparations.	Artigo não encontrado
Consbruch U and Orth M and Degkwitz R	[Clinical administration of lithiumaspartate].	Artigo não encontrado
Panteleeva GP and Mikhaïlova NM and Beliaev BS	[Comparative characteristics of the preventive properties of short-acting and delayed-action lithium carbonate in endogenous affective psychoses].	Artigo não encontrado
Molchan I and Motylova A and Khalabala I	[Administration of a slow-acting lithium preparation (preliminary report)].	Artigo não encontrado
König L and Lange E	[Clinical trial of contemnol tablets (lithium retard Spofa)].	Artigo não encontrado
Bohacek N and Mihovilović M	[Slow-release lithium carbonate versus standard preparation in bipolar affective disorders (author's transl)].	Artigo não encontrado
Burton P	[Clinical experimentation with lithium carbonate retard].	Artigo não encontrado

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
NCT03210480,	SALT Study (Switching to the Administration of Lithium Slow -Release Treatment)	Tipo de publicação incorreto. Registro no clinicaltrials.gov sem resultados publicados. Estudo encerrado pelo patrocinador.
Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Bailey J, Wood K	Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis.	Desfecho incorreto
Kukopulos A, Reginaldi D	Does lithium prevent depressions by suppressing manias?	Artigo não encontrado
Katz IR, Rogers MP, Lew R, Thwin SS, Doros G, Ahearn E, Ostacher MJ, DeLisi LE, Smith EG, Ringer RJ, Ferguson R, Hoffman B, Kaufman JS, Paik JM, Conrad CH, Holmberg EF, Boney TY, Huang GD, Liang MH	Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial.	População incorreta
Pompili M, Magistri C, Mellini C, Sarli G, Baldessarini RJ	Comparison of immediate and sustained release formulations of lithium salts.	Evidência indireta

NOTA: Na busca realizada pelo parecerista foram identificados artigos potencialmente elegíveis publicados majoritariamente antes dos anos 2000, cujo texto completo não foi possível obter, apesar de tentativas em bases bibliográficas, bibliotecas institucionais e outras fontes disponíveis. Essa limitação está relacionada, em grande parte, ao caráter histórico da tecnologia avaliada, amplamente utilizada na prática clínica há várias décadas, com parte relevante de sua literatura publicada em período anterior à ampla digitalização dos periódicos científicos. Tal limitação não compromete as conclusões gerais deste Relatório, que se baseiam no conjunto de evidências disponíveis.



Relatório Preliminar