

**NOTA TÉCNICA Nº 80****Solicitante:** Juiz (a) da 15ª Vara da Fazenda Pública**Número do processo:** 0178482-32.2017.8.06.0001**Data:** 20/02/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	2
4. Evidências científicas-----	3
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	8
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	8
10. Custo da medicação-----	8
11. Conclusões-----	10
12. Referências-----	11



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do Leponex (clozapina) e Donaren (trazodona) para tratamento da Demência Vasculiar Mista Córtica e Subcortical (CID10:F.01.3), Doença de Parkinson (CID10: g 20) E Acidente Vasculiar Cerebral ([CID: I60](#))

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

A **Clozapina** é usado para tratar pessoas que apresentam esquizofrenia e que já utilizaram outros medicamentos antipsicóticos e não se beneficiaram suficientemente ou não toleraram outros medicamentos antipsicóticos devido às reações adversas. Além disso, clozapina é usado para tratar distúrbios do pensamento, emocionais e comportamentais em pacientes com doença de Parkinson, quando o tratamento convencional falhou. A doença de Parkinson é um distúrbio cerebral crônico (persistente). Afeta principalmente a forma como o cérebro coordena os movimentos dos músculos em várias partes do corpo.

A **trazodona** é um derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis. Embora a trazodona apresente certa semelhança com os benzodiazepínicos, fenotiazidas e antidepressivos tricíclicos, seu perfil farmacológico difere desta classe de drogas.

O mecanismo de ação antidepressiva da trazodona no homem ainda não está completamente elucidado. Estudos em animais demonstraram inibição seletiva da recaptação da serotonina no cérebro e outras ações farmacológicas em receptores adrenérgicos.



Em animais, a trazodona inibe seletivamente a recaptação da serotonina pelos sinaptossomas do cérebro e potencializa as alterações do comportamento induzidas pelo precursor de serotonina, o 5-hidroxitriptofano. A trazodona não é um inibidor da enzima monoamino oxidase (MAO) e, ao contrário de drogas do tipo anfetaminas, não estimula o sistema nervoso central (SNC).

A atividade anticolinérgica da trazodona é menor do que a apresentada pelos antidepressivos tricíclicos em estudos animais, e este fato foi confirmado em estudos clínicos em pacientes deprimidos.

DONAREN® é indicado para o tratamento da depressão. A eficácia da trazodona foi demonstrada tanto em pacientes hospitalizados quanto em pacientes tratados ambulatorialmente, e em pacientes deprimidos com ou sem ansiedade.

A dose recomendada de cloridrato de trazodona para LLC/LLPC é de dose inicial de 50 a 150 mg/dia dividida em 2 vezes ao dia ou administrada em dose única à noite. A dose pode ser aumentada em 50 mg/dia a cada 3 ou 4 dias se necessário e se tolerado. A dose máxima para pacientes ambulatoriais não deve exceder 400 mg/dia em doses divididas. Para pacientes hospitalizados (isto é, pacientes mais gravemente deprimidos) pode-se administrar até 600 mg/dia em doses divididas. Doses maiores do que 800 mg só devem ser usadas em casos muito graves.

4) Evidências científicas

Clozapina: É um antipsicótico atípico (ou de segunda geração) indicado no tratamento de transtornos psiquiátricos em pacientes resistentes ou intolerantes aos efeitos colaterais graves de outros medicamentos usados para a mesma finalidade. A Clozapina funciona predominantemente ligando-se e bloqueando o receptor D4 (ou receptor de dopamina) no cérebro. Os médicos prescritores devem observar rigorosamente as medidas de segurança necessárias para o uso de Clozapina: Nos casos em que existir suspeita de toxicidade cardíaca (por exemplo, miocardite e cardiomiopatia), o tratamento com clozapina deve ser imediatamente descontinuado e pacientes que apresentaram miocardite induzida pelo uso da



Clozapina não devem ser novamente expostos ao medicamento. Clozapina pode causar agranulocitose (diminuição do número das células de defesa do sangue). Recomenda-se, pois, a realização de hemogramas periódicos (semanais nos 4 primeiros meses de uso e a seguir mensais ou mesmo quinzenais).

A dose recomendada no início do tratamento não deve exceder 12,5 mg/dia (metade do comprimido de 25 mg), administrada à noite. Os aumentos de dose subsequentes devem ser de 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos de dose em uma semana sem ultrapassar a dose de 50 mg, que também não deve ser alcançada até o final da segunda semana. A dosagem diária total deve ser administrada, preferencialmente, como dose única no período da noite.

Variação da dose terapêutica

A dose média efetiva é geralmente entre 25 e 37,5 mg/dia. No caso em que o tratamento, por pelo menos uma semana, com a dose de 50 mg não obteve resposta terapêutica satisfatória, a posologia pode ser cuidadosamente aumentada por aproximadamente 12,5 mg/semana.

Dose máxima

A dose de 50 mg/dia só deve ser ultrapassada em casos excepcionais. A dose máxima de 100 mg/dia nunca deverá ser ultrapassada. Os aumentos de dose devem ser limitados ou adiados caso ocorra hipotensão ortostática, sedação excessiva ou confusão. A pressão sanguínea deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

Dose de manutenção

Quando ocorre a remissão completa dos sintomas psicóticos por pelo menos duas semanas, um aumento na medicação antiparkinsoniana é possível se for indicado com base no status motor. Se esta abordagem resultar na recorrência dos sintomas psicóticos, a dosagem de Leponex[®] pode ser aumentada por cerca de 12,5 mg/semana até o máximo de 100 mg/dia, administradas em uma ou duas doses divididas (vide acima).

Final do tratamento



No final do tratamento, recomenda-se uma redução gradual da dose de 12,5 mg por vez durante o período de pelo menos uma semana (preferencialmente duas). O tratamento deve ser descontinuado imediatamente no caso de neutropenia ou agranulocitose, conforme indicado no item “Advertências e precauções”. Neste caso, um cuidadoso monitoramento psiquiátrico do paciente é essencial, uma vez que os sintomas podem voltar a ocorrer rapidamente.

Trazodona: As síndromes demenciais são caracterizadas pela presença de déficit progressivo na função cognitiva, com maior ênfase na perda de memória, e interferência nas atividades sociais e ocupacionais. O diagnóstico diferencial deve, primeiramente, identificar os quadros potencialmente reversíveis, de etiologias diversas, tais como alterações metabólicas, intoxicações, infecções, deficiências nutricionais etc. Nas demências degenerativas primárias e nas formas seqüelares, o diagnóstico etiológico carrega implicações terapêuticas e prognósticas.

É largamente aceito que as doenças cerebrovasculares possam ser responsáveis pelo desenvolvimento de quadros demenciais. As demências vasculares (DV) constituem a segunda maior causa de demência. Entretanto ainda não há consenso sobre os mecanismos fisiopatológicos exatos que levam à demência.

A definição de demência classicamente prioriza o comprometimento de memória (por acometimento cortical, tal como na DA); entretanto, falha na identificação de grande número de pacientes, cujo comprometimento primário ocorre em outros domínios cognitivos. Os pacientes com DV tipicamente apresentam-se com síndrome demencial do tipo córticosubcortical, na qual os sintomas primários são de déficits nas funções executivas ou focais múltiplos. A apresentação clínica da DV depende da causa e localização do infarto cerebral. Doença de grandes vasos leva comumente a múltiplos infartos corticais (com síndrome demencial cortical multifocal), enquanto uma doença de pequenos vasos, geralmente resultado de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito, causa isquemia da substância branca periventricular e infartos lacunares (com demência subcortical, alterações frontais, disfunção executiva, comprometimento de memória, prejuízo



atencional, alterações depressivas, lentificação motora, sintomas parkinsonianos, distúrbios urinários e paralisia pseudobulbar). Em estudo recente, poucas diferenças consistentes foram identificadas entre DA e DV. Pacientes com DV mostraram taxas mais elevadas de depressão e comprometimento funcional, além de menor comprometimento cognitivo quando comparados a pacientes com DA.

Uma das sequelas possíveis de acidentes vasculares encefálicos é o quadro demencial.

Conforme evidências do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) Exceto como parte de estudos clínicos devidamente construídos, não devem ser utilizados no tratamento de demência vascular: Inibidores de acetilcolinesterase ou memantina para declínio cognitivo na demência vascular; Inibidores da acetilcolinesterase em insuficiência cognitiva leve,

São recomendadas as medicações ácido valproico e carbamazepina no controle de agressividade, agitação e distúrbios de comportamento nestes casos.

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade.

Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa cujas alterações motoras decorrem principalmente da morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais. No entanto, as alterações não são restritas à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), no córtex cerebral e mesmo em neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico. A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode explicar uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do



olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, entre outros.

Por ser uma doença progressiva que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, a DP tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de três a quatro vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença.

Dependendo do estágio em que se encontra a doença, diversas estratégias de tratamento deiferentes podem ser empregadas, conforme relatado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson do Ministério da Saúde.

Os estudos mais recentes do uso de cloridrato de trazodona em pacientes com demência demonstraram que o seu uso não é melhor que o uso de haloperidol ou mesmo técnicas de gerenciamento comportamental não farmacológicas.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde protocolam o tratamento da doença de Parkinson através da PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017 do MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson, com as medicações

- Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50 mg e 250/25 mg. •
- Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas de 100/25 mg ou comprimido de 200/50 mg. Comprimidos de 100/25 mg são disponíveis na forma dispersível, ou seja, de diluição em água. •
- Bromocriptina: comprimidos de 2,5 mg. •
- Pramipexol: comprimidos de 0,125, 0,25 e 1 mg. •
- Amantadina: comprimidos de 100 mg. •
- Biperideno: comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg. •
- Triexifenidil: comprimidos de 5 mg. •
- Selegilina: comprimidos de 5 mg e drágea ou



comprimido de 10 mg. • Tolcapona: comprimidos de 100 mg. • Entacapona: comprimidos de 200 mg. • Clozapina: comprimidos de 25 mg e 100 mg. • Rasagilina: comprimidos de 1mg, na dependência do estágio em que se encontra a doença.

Além destes, as medicações Carbamazepina e Ácido Valpróico estão na RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e, portanto, também devem ser disponibilizados pelas Secretarias Municipais de Saúde, sendo indicadas em demências vasculares.

O Ministério da Saúde Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012. Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dor Crônica. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da dor crônica, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da dor crônica. Fármacos disponibilizados pela portaria: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, DAPIRONA, PARACETAMOL, IBUPROFENO, AMITRIPTILINA, NORTRIPTILINA, FENITOÍNA, CARBAMAZEPINA, GABAPENTINA, ÁCIDO VALPROICO, CODEÍNA, MORFINA, METADONA

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O cloridrato de trazodona é liberado pela ANVISA e pelo FDA para tratamento da depressão. Não é autorizado nem pela ANVISA nem pelo FDA como sedativo/hipnótico para casos demenciais.

A Clozapina é liberada pela ANVISA e FDA para tratamento dos transtornos esquizofrênicos e psicose em pacientes com doença de Parkinson.



7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do cloridrato de trazodona.

A CONITEC foi favorável à incorporação da clozapina para o tratamento de psicose em pacientes com doença de Parkinson.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento trazodona não estão contemplados em nenhum dos Componentes de Medicamentos com financiamento pactuado no SUS, sejam eles: Básico, Estratégico ou do Componente Especializado. Dessa forma não há previsão de cobertura assistencial tripartite e não temos mecanismos legais para a sua aquisição.

O medicamento clozapina faz parte do protocolo de tratamento da doença de Parkinson, estabelecido através da PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017 do MINISTÉRIO DA SAÚDE e da SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE.

9) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

--	--



Tabela de preços da medicação (preço por)					
Leponex (Clozapina) 100mg 30 comp.	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
		R\$ 204,08	R\$ 282,13	R\$	R\$ 408,16
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Tabela de preços da medicação (preço por)					
Donaren (Trazodona) 50 mg 60 comp.	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
		R\$ 60,10	R\$ 83,08	R\$	R\$ 60,10
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

10) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que não há evidência de efetividade do tratamento com cloridrato de trazodona para pacientes que apresentam DEMÊNCIA VASCULAR MISTA CÓRTICA E SUBCORTICAL (CID: F 01.3), DOENÇA DE PARKINSON (CID: G 20) E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (CID: I 60). Além disso, a medicação não foi aprovada pela ANVISA para estes fins.



A medicação clozapina está presente no **protocolo de** tratamento da doença de Parkinson, estabelecido através da PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017 do MINISTÉRIO DA SAÚDE e da SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE.

11) Referências

ANVISA. Clozapina, Bula. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=20717892016&pIdAnexo=3726955

O Ministério da Saúde Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica. PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.

Ficha Técnica Sobre Medicamentos. TRAZODONA PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO. CONITEC.

NETO, José Gallucci; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev Psiq Clín**, v. 32, n. 3, p. 119-30, 2005.

Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care (2006 updated 2016) NICE guideline CG42

Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (2011 updated 2016) NICE technology appraisal guidance 217



MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE PORTARIA CONJUNTA Nº 10, DE 31 DE OUTUBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson.

TERI, Linda et al. Treatment of agitation in AD A randomized, placebo-controlled clinical trial. **Neurology**, v. 55, n. 9, p. 1271-1278, 2000.

Minsitério da Saúde. CONITEC. Clozapina na psicose associada à doença de Parkinson. Abril/2016.