

BREVE COMUNICADO

TÉCNICO CIENTÍFICO

**Síntese de provas sobre eficácia e
segurança de alguns psicofármacos
disponíveis no Programa Dose Certa.**

Ana Aparecida Sanches Bersusa
José Ruben de Alcântara Bonfim
Marília Cristina do Prado Louvison
Patrícia Nieri Martins
Sonia Ioyama Venancio
Tereza Setsuko Toma

São Paulo
setembro de 2013



INSTITUTO DE SAÚDE
CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE
NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

BREVE COMUNICADO TÉCNICO CIENTÍFICO

Título: Síntese de provas sobre eficácia e segurança de alguns psicofármacos disponíveis no Programa Dose Certa.

Lugar e data: São Paulo, 23 de setembro de 2013

Órgão demandante: Grupo Técnico de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Autores: Ana Aparecida Sanches Bersusa, José Ruben de Alcântara Bonfim, Marília Cristina do Prado Louvison, Patrícia Nieri Martins, Sonia Isoyama Venancio, Tereza Setsuko Toma (coord.)

Declaração de conflitos de interesse: Todos os autores são pesquisadores do Instituto de Saúde, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e declaram não ter conflitos de interesse que possam interferir nas recomendações.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Síntese de provas sobre eficácia e segurança de alguns psicofármacos disponíveis no Programa Dose Certa: breve comunicado técnico científico/ coordenação de Tereza Setsuko Toma. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013.

19p.

1. Psicotrópicos/farmacol. 2. Psicotrópicos/provis 3. Psicotrópicos/uso terap 4. Transtornos Mentais/quimioter I. Toma, Tereza Setsuko, coord.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias analisadas: clonazepam (comprimido 2 mg), cloridrato de imipramina (comprimido 25 mg), levomepromazina (solução oral 4%), naltrexona (comprimido 50 mg), nitrazepam (comprimido 5 mg), sertralina (comprimido 50 mg) e tioridazina (drágea 100 mg).

Indicações terapêuticas: transtornos mentais e de comportamento

Caracterização das tecnologias: fármacos do Programa Dose Certa, destinados ao tratamento de afecções mentais no Estado de São Paulo.

Pergunta do demandante: Deve-se manter a dispensa desses fármacos que não fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2012 (RENAME)?

Busca e análise de provas científicas: A busca de estudos fez-se no período de 16 a 23 de setembro de 2013 nas seguintes bases de dados de literatura científica: BestPractice, PubMed, Biblioteca Cochrane. Os termos Mesh utilizados foram “clonazepam”, “imipramine hydrochloride”, “levomepromazine”, “naltrexone”, “nitrazepam”, “sertraline”, “thioridazine”. Os seguintes estudos foram analisados: 6 revisões sistemáticas (clonazepam), 2 meta-análises, 1 revisão sistemática (cloridrato de imipramina), 1 revisão sistemática (levomepromazina), 2 revisões sistemáticas (naltrexona), 1 revisão sistemática (nitrazepam), 1 revisão sistemática (sertralina), 3 revisões sistemáticas (tioridazina).

Recomendações: A pesquisa não mostrou nenhuma superioridade desses sete psicofármacos em relação aos que constam da RENAME 2012. Ademais, esses fármacos também não constam da 18ª Lista de Fármacos Essenciais da OMS, emitida em abril de 2013. Naltrexona, eventualmente, poderia estar disponível apenas para emprego sob protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, em ambulatórios para tratamento de dependências por álcool e outras drogas. Vale lembrar que os resultados de estudos científicos não são definitivos, por isso é imprescindível que a cada novo pacto sobre dispensa de psicofármacos no SUS a análise realizada em comunicados como este seja atualizada. No caso, da sertralina, por exemplo, deve-se estar atento a possível surgimento de novos estudos. De outro lado, é muito

importante o acompanhamento das prescrições dos psicofármacos quanto à adequação das indicações de uso.

BREVE COMUNICADO TÉCNICO CIENTÍFICO

Contexto

Este parecer atende a uma demanda do Grupo de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

A solicitação refere-se a sete fármacos dispensados pelo Programa Dose Certa e que não fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais de 2012 (RENAME): clonazepam (comprimido 2 mg), cloridrato de imipramina (comprimido 25 mg), levomepromazina (solução oral 4%), naltrexona (comprimido 50 mg), nitrazepam (comprimido 5 mg) e tioridazina (drágea 100 mg).

Pergunta

Deve-se manter a dispensa desses fármacos que não fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)?

Transtornos mentais e de comportamento

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2001)¹ conceitua transtornos mentais e de comportamento como afecções caracterizadas por alterações mórbidas do modo de pensar e/ou do humor (emoções), e/ou por alterações mórbidas do comportamento associadas à angústia expressiva e/ou deterioração de funções psíquicas globais. Os transtornos mentais e de comportamento não constituem apenas variedade dentro da escala do "normal", sendo antes, fenômenos claramente anormais ou mórbidos.

Em 2011, a OMS coordenou uma pesquisa mundial sobre saúde mental, com o propósito de analisar dados epidemiológicos sobre abuso de substâncias psicoativas, distúrbios mentais e de comportamento. Os 24 países constantes do estudo foram classificados em de alta, média e baixa renda. O Brasil foi classificado no grupo de

¹ World Health Organization (WHO). Relatório Mundial da Saúde. Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Tradução: Gabinete de Tradução Climepsi Editores. 1ª Ed. Lisboa, abril de 2001. Acesso 17 set 2013. Disponível em: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_djmessage_po.pdf

média renda. A metrópole de São Paulo foi a que apresentou maior prevalência de transtornos mentais (WHO, 2011)².

Outro estudo realizado na cidade de São Paulo (FAPESP 2011)³ com 5.037 pessoas, em domicílio, verificou que 44,8% da população entrevistada havia apresentado algum transtorno mental pelo menos uma vez na vida. Nos doze meses anteriores à entrevista, a prevalência foi de 29,6%, sendo os transtornos de ansiedade os mais comuns (19,9%). Em seguida, aparecem transtornos de comportamento (11%), transtornos de controle de impulso (4,3%) e abuso de substâncias (3,6%) (FAPESP, 2012)⁴.

Fármacos em saúde mental

O acesso aos psicofármacos é, em muitos casos, indispensável para o cuidado ao paciente com transtorno mental, considerando o apoio que proporciona para a estabilização do quadro, em conjunto com outras práticas terapêuticas. De outro lado, os psicofármacos serão sempre um complemento à escuta qualificada e ao cuidado ampliado, em particular na atenção básica. Além disso, os fármacos que agem no sistema nervoso central não são desprovidos de riscos e de complicações, devendo ser empregados e ter seu uso acompanhado de modo criterioso.

A Portaria MS/GM Nº 1.077, de 24 de agosto de 1999 instituiu no SUS e fez-se pacto para o financiamento específico do programa para a Aquisição dos Medicamentos Essenciais para a Área de Saúde Mental, incluindo todos os medicamentos constantes da RENAME 1999 e que até hoje tem sido recomendado nos programas de saúde mental do SUS.

² World Mental Health. The World Mental Health Survey Initiative. 2011. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/>

³ Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Agência de notícias de Amparo a Pesquisa de São Paulo. Mapa global da depressão. 2011. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/14229>

⁴ Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Agência de notícias de Amparo a Pesquisa de São Paulo. Grande São Paulo tem alta prevalência de transtornos mentais. 2012. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/15215>

No Caderno de Atenção Básica de Saúde Mental, do Ministério da Saúde (CAB 34, 2013)⁵, os psicofármacos são relacionados em quatro grandes grupos: ansiolíticos ou benzodiazepínicos, os antidepressivos, os antipsicóticos ou neurolépticos e os moduladores do humor.

Os antipsicóticos compõem a linha de cuidado da esquizofrenia, segundo a Portaria 4.217, de 28 de dezembro de 2010, que define o elenco de referência nacional do Componente Básico e Especializado de Assistência Farmacêutica (RENAME, 2010)⁶.

Com a edição da RENAME 2012, e considerando a Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, que delega responsabilidade à CONITEC sobre a incorporação tecnológica no SUS, identificam-se algumas discordâncias entre os medicamentos que eram fornecidos e que não constam da relação atual.

Na RENAME 2012, os fármacos para emprego em transtornos mentais totalizam 28 denominações genéricas e 64 diferentes composições⁷. Os psicofármacos, de forma diversa do CAB 34, são classificados conforme classes farmacológicas em ansiolíticos, antidepressivos, antiepiléticos, antipsicóticos, hipnóticos e sedativos (Quadro 1).

Considerando a classificação do CAB 34, os principais representantes de cada grupo são relacionados a seguir de acordo com suas denominações genéricas.

Estabilizadores do humor: representados pelo carbonato de lítio (incluído como antipsicótico na RENAME 2012), carbamazepina e ácido valpróico (incluídos como antiepilético na RENAME 2012).

Ansiolíticos: Diazepam é o grande representante. Nitrazepam não consta na RENAME 2012 e o clonazepam consta como antiepilético. A classe dos benzodiazepínicos conta ainda com outros medicamentos como alprazolam, bromazepam, citalopram,

⁵ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília, 2013. Acesso 17 set 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_34_saude_mental.pdf

⁶ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p. : il. – (Serie B. Textos Básicos de Saúde). Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2010final.pdf>

⁷ Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Atualizada em 08/08/2013. Acesso 17 set 2013. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename_anexos_versao_08_08_2013.pdf

clordiazepóxido, escitalopram, lorazepam e midazolam (não incluídos na RENAME), muitos com indicações específicas descritas no CAB 34.

Antidepressivos: Os principais representantes são amitriptilina, clomipramina, nortriptilina e fluoxetina. Imipramina e sertralina não constam na RENAME 2012. A classe dos antidepressivos conta com outros medicamentos, como paroxetina (não incluída na RENAME), muitos com indicações específicas, descritas no CAB 34. O cloridrato de bupropiona, antidepressivo incluído no Componente Estratégico da RENAME 2012, é utilizado no programa contra o tabagismo.

Antipsicóticos: Haloperidol e clorpromazina são os principais representantes. Levomepromazina e tioridazina não constam na RENAME 2012. São considerados medicamentos do Componente Especializado e constam da relação, mas fornecidos de acordo com protocolos clínicos os psicofármacos risperidona, clozapina, olanzapina, ziprasidona, quetiapina. A classe dos antipsicóticos conta ainda com outros fármacos como flufenazina, sulpirida e trifluoperazina (não incluídos na RENAME), muitos com indicações específicas, descritas no CAB 34.

O Quadro 2 mostra os medicamentos que constam no CAB 34, na RENAME 2012 e aqueles que estão disponíveis no Programa Dose Certa da SES-SP. Observe-se que alguns fármacos apontados no CAB 34 não se encontram na RENAME 2012. Os fármacos que constam na RENAME têm o seu financiamento feito por pacto pelos três entes federativos, entretanto, nada impede que o município, na elaboração de sua Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), inclua outros com recursos próprios. Também há possibilidade da inclusão de novos fármacos na Relação Estadual de Medicamentos (REME), que precisaria ter concordância na Comissão Intergestores Bipartite. A inclusão de novos medicamentos, seja na RENAME, REMUME ou REME deve ocorrer em razão de avaliações sobre custo-benefício, custo-eficácia e vantagens terapêuticas.

A Organização Mundial da Saúde emitiu em abril de 2013 a 18ª Lista de Medicamentos Essenciais⁸, na qual nenhum desses sete fármacos do Programa Dose Certa fazem parte.

Busca em bases de dados e seleção de estudos para os sete psicofármacos

CLONAZEPAM: A busca foi realizada em 16/09/2013, na base de dados BestPractice, utilizando-se o termo MeSH “clonazepam”. Foram selecionados 6 revisões sistemáticas.

CLORIDRATO DE IMIPRAMINA: A busca foi realizada de 16/9/2013 a 23/9/2013 nas bases de dados de literatura científica PubMed, BestPractice utilizando-se termo MeSH “imipramine hydrochloride” e na Biblioteca Cochrane o termo “imipramine”. Foram selecionadas 2 meta-análises e 1 revisão sistemática Cochrane.

LEVOMEPRMAZINA: A busca foi realizada de 16/9/2013 a 20/9/2013 nas bases de dados de literatura científica PubMed, BestPractice e Biblioteca Cochrane. O termo MeSH utilizado foi “levomepromazine”. Foi selecionada 1 revisão sistemática Cochrane.

NALTREXONA: A busca foi realizada em 21/9/2013 nas bases de dados BestPractice e Biblioteca Cochrane. O termo MeSH utilizado foi “naltrexone”. Foram selecionadas 2 revisões sistemáticas.

NITRAZEPAM: A busca foi realizada em 21/9/2013 nas bases de dados BestPractice e Biblioteca Cochrane. O termo MeSH utilizado foi “nitrazepam”. Foi selecionada uma revisão sistemática.

SERTRALINA: A busca foi realizada de 16/9/2013 a 23/9/2013 nas bases de dados de literatura científica BestPractice, PubMed e Biblioteca Cochrane. O termo MeSH utilizado foi “sertraline”. Foi selecionada 1 revisão sistemática Cochrane.

TIORIDAZINA: A busca foi realizada de 16/9/2013 a 17/9/2013 nas bases de dados de literatura científica BestPractice, PubMed e Biblioteca Cochrane. O termo MeSH utilizado foi “thioridazine”. Foram selecionadas 3 revisões sistemáticas.

⁸ WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013). Acesso 23 set 2013. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf

Resultados dos estudos selecionados para os sete psicofármacos

CLONAZEPAM

Revisão sistemática de Geddes e Briess (2007)⁹

Analisou o uso de fármacos no transtorno bipolar. Há prova de benefício no controle da mania com o uso de lítio, olanzapina, risperidona e valproato. É provável o benefício também com carbamazepina, clonazepam, haloperidol, quetiapina e ziprasidona. O clonazepam, comparado a placebo, pode reduzir os sintomas de mania após 5 dias (prova de baixa qualidade). Quanto a eventos adversos, clonazepam foi associado com tremor, visão turva e sonolência.

Revisão sistemática de Posner (2008)¹⁰

Analisou o uso de fármacos para tratamento de crises de ausência na infância. Há prova de equilíbrio entre benefícios e eventos adversos do uso de etossuximida, lamotrigina e valproato. A efetividade é desconhecida quanto a clonazepam e gabapentina. Não foram encontrados ECR sobre os efeitos do clonazepam. Dados observacionais sugerem que o clonazepam pode ser eficaz para o tratamento de crises de ausência típicas nas crianças, mas também pode causar efeitos adversos como sonolência e ataxia, hiperatividade, mudança de personalidade, e ganho de peso. Clonazepam é usado apenas ocasionalmente para o tratamento de crises de ausência típicas de crianças, não sendo recomendado como fármaco de primeira linha.

Revisão sistemática de Kumar e Malone (2008)¹¹

Analisou o uso de fármacos no transtorno do pânico. Há prova de benefícios dos seguintes tratamentos: terapia cognitivo-comportamental (TCC) versus nenhum tratamento, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos. É provável que sejam benéficos: relaxamento aplicado, terapia centrada no cliente, reestruturação cognitiva, autoajuda, TCC mais tratamentos com fármacos

⁹ Geddes JR, Briess D. Bipolar disorder. Clin Evid (Online). 2007 Aug 1;2007. doi:pii: 1014. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943789/>

¹⁰ Posner E. Absence seizures in children. Clin Evid (Online). 2008 Jan 10;2008. doi:pii: 0317. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907950/>

¹¹ Kumar S, Malone D. Panic disorder. Clin Evid (Online). 2008 Dec 16;2008. pii: 1010. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907935/>

versus TCC sem fármaco, TCC mais tratamentos com fármacos *versus* fármacos apenas. Há prova de equilíbrio entre benefícios e eventos adversos com o uso de benzodiazepinas. Em comparação com placebo, benzodiazepinas podem ser mais eficazes na melhoria dos sintomas do transtorno do pânico (prova de muito baixa qualidade), porém o perfil de eventos adversos as tornam inadequadas para o tratamento de longo prazo.

Revisão sistemática de Keeley (2009)¹²

Analizou o uso de fármacos em acometidos de delírio do fim da vida. Há prova de possível benefício do uso de haloperidol. A efetividade é desconhecida para hidratação artificial, barbitúricos, benzodiazepinas (clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam), opioides, fenotiazinas e propofol.

Revisão sistemática de Ferreira e Sampaio (2007)¹³

Analizou o uso de fármacos no tremor essencial. Há prova de possível benefício do propranolol. Há prova de equilíbrio entre benefícios e eventos adversos com o uso do complexo toxina botulínica A/hemaglutinina, de fenobarbital, primidona ou topiramato. A efetividade é desconhecida para benzodiazepinas (entre elas, clonazepam), para outros betabloqueadores que não o propranolol, e para bloqueadores do canal de cálcio (diidropiridona), inibidores da anidrase carbônica, clonidina, flunazarina, gabapentina, isoniazida. É provável que mirtazapina seja ineficaz ou prejudicial.

Revisão sistemática de Cipriani e cols. (2011)¹⁴

Analizou o uso de fármacos na depressão em adultos. Há prova de benefícios dos seguintes tratamentos: eletroconvulsoterapia; inibidores da monoamina oxidase *versus* outros fármacos antidepressivos em transtornos depressivos atípicos; antidepressivos *versus* placebo; inibidores seletivos da recaptação da serotonina entre

¹² Keeley PW. Delirium at the end of life. Clin Evid (Online). 2009 Jul 16;2009. pii: 2405. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2907814/>

¹³ Ferreira JJ, Sampaio C. Essential tremor. Clin Evid (Online). 2007 May 1;2007. doi:pii: 1206. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943813/>

¹⁴ Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. Depression in adults: drug and physical treatments. Clin Evid (Online). 2011 May 25;2011. doi:pii: 1003. Acesso 17 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217759/>

si e em relação a antidepressivos; antidepressivos tricíclicos entre si e outros antidepressivos; venlafaxina *versus* outros antidepressivos. É provável o benefício de uso da erva de São João (*Hypericum perforatum*). Não se sabe se a fluoxetina mais clonazepam é mais eficaz que a fluoxetina apenas (qualidade de prova muito baixa).

CLORIDRATO DE IMIPRAMINA

Meta-análise de Tedeschini et al (2011)¹⁵

Analisou uso de antidepressivos no tratamento de depressão maior em adultos não idosos (pacientes com idade <65 anos e ≥ 55 anos). Os resultados indicaram que os antidepressivos são eficazes, porém a heterogeneidade entre eles é importante. Uma análise secundária levantou a possibilidade de que a eficácia desses agentes pode ser reduzida em estudos que envolveram pacientes com 65 anos ou mais.

Meta-análise de Papakostas et al (2006)¹⁶

Comparou uso de moclobemida ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) em pacientes com transtorno depressivo maior. Os autores concluíram que a moclobemida e os ISRS não diferem em sua eficácia global no tratamento do transtorno depressivo maior, mas diferem com relação a eventos adversos.

Revisão sistemática Cochrane (Kapczinski et al, 2013)¹⁷

Avaliou eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos para tratamento de transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Segundo esses autores, a prova disponível sugere que os antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento de TAG. Há provas de um estudo que a paroxetina e a imipramina têm eficácia e tolerabilidade semelhantes. Há

¹⁵ Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. 2011. *Journal of Clinical Psychiatry*;72(12); 1660-1668. Acesso 20 set 2013. Disponível em: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID>

¹⁶ Papakostas G I, Fava M. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006; 51(12) :783-790. Acesso 19 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168253>

¹⁷ Kapczinski Flavio FK, Silva de Lima Mauricio, dos Santos Souza Juliano JSS, Batista Miralha da Cunha Angelo ABC, Schmitt Ricardo RS. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, Art. No. CD003592. Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=1&id=CD003592&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

também prova de ensaios controlados com placebo de que estes fármacos são bem toleradas por pacientes com TAG.

LEVOMEPRIMAZINA

Revisão sistemática Cochrane de Sivaraman et al (2013)¹⁸

Concluiu que com relação ao tratamento da esquizofrenia, não se observou eficácia superior da levomepromazina com relação a outros psicóticos, mas indica a necessidade de novos estudos. Levomepromazina apresentou menos acatisia (agitação psicomotora) que a clorpromazina e mais tontura que os outros tratamentos farmacológicos. Mostrou-se comparável a clorpromazina em eficácia, sendo necessários estudos para avaliar custo-efetividade com relação a este. Tem perfil semelhante também à clozapina, e talvez possa ser utilizado como opção à clozapina em casos de esquizofrenia resistente, mas não há estudos clínicos nesse sentido.

NALTREXONA

Revisão sistemática de Praveen et al (2011)¹⁹

Analisou o uso de fármacos no tratamento de dependência de opioides. Comparado com placebo (com ou sem tratamento psicológico), naltrexona (com ou sem tratamento psicológico) pode ser mais eficaz na redução de mau uso de opioides em até 6 meses de seguimento (prova de qualidade moderada). Os autores referem que a Food and Drug Administration, dos Estados Unidos, emitiu um alerta de segurança de medicamentos sobre aumento do risco de reações no lugar de injeção, incluindo celulite, endurecimento, hematoma, abscesso, e necrose associada com a injeção de naltrexona de liberação prolongada. Conclui-se que naltrexona é um tratamento eficaz para a prevenção de recaídas na dependência de opioides, mas apenas para um grupo

¹⁸ Sivaraman Parthipan, Rattehalli Ranganath D, Jayaram Mahesh B. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, Art. No. CD007779. Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfid=&id=CD007779&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

¹⁹ Praveen KT, Law F, O'Shea J, Melichar J. Opioid dependence. *Clin Evid (Online)*. 2011 Sep 20;2011. pii: 1015. Acesso 21 set 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275107/>

restrito de pessoas, porque poucos parecem capazes de continuar a tomá-lo por longos períodos de tempo. Por isso, parece ter mais possibilidade de sucesso em pessoas muito estimuladas e de grande interesse em permanecer livre de opioide.

Revisão sistemática Cochrane de Rösner et al (2013)²⁰

Analisou a eficácia e a tolerabilidade de antagonistas opioides no tratamento da dependência do álcool. Concluiu que a naltrexona parece ser estratégia eficaz e segura no tratamento do alcoolismo. Os autores ponderam que o tamanho dos efeitos do tratamento pode parecer moderado, porém deveriam ser considerados o contexto da natureza recidivante do alcoolismo e as opções terapêuticas limitadas atualmente disponíveis para o seu tratamento.

NITRAZEPAM

Revisão sistemática de Alessi e Vitiello (2011)²¹

Analisou o uso de fármacos na insônia primária de idosos. Há prova de benefícios da terapia cognitivo-comportamental (TCC). Há equilíbrio entre benefícios e eventos adversos com o uso de benzodiazepinas. Comparado com placebo, benzodiazepinas são mais eficazes em 5 dias para melhorar a qualidade do sono, do tempo total de sono, e da redução do número de despertares em idosos com insônia primária (prova de alta qualidade).

²⁰ Rösner Susanne, Hackl-Herrwerth Andrea, Leucht Stefan, Vecchi Simona, Srisurapanont Mani, Soyka Michael. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 8, Art. No. C D001867. Acesso 21 set 2013. Disponível em: cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD001867&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes

²¹ Alessi C, Vitiello MV. Insomnia (primary) in older people. Clin Evid (Online). 2011 Oct 11;2011. pii: 2302.

SERTRALINA

Meta-análise Cochrane (Cipriani et al, 2013)²²

Comparou a sertralina a outros fármacos no tratamento da depressão. Os autores concluíram que os resultados mostram tendência em favor da sertralina em relação a outros antidepressivos, tanto em termos de eficácia quanto aceitação.

TIORIDAZINA

Revisão sistemática Cochrane de Sultana et al (2007)²³

Concluiu que embora existam deficiências e até faltas nos dados, parece haver consistência suficiente sobre diferentes resultados e prazos para confirmar que tioridazina é um antipsicótico de eficácia semelhante a outros neurolépticos utilizados para pessoas com esquizofrenia. O seu perfil de eventos adversos é símile ao de outros fármacos, mas pode ter um grau mais baixo de problemas extrapiramidais.

Revisão sistemática Cochrane de Kirchner et al (2013)²⁴

Avaliou a segurança e eficácia de tioridazina, na demência, com relação a controle dos sintomas e resultado cognitivo para o paciente.

Identificou que apesar de frequente utilização em idosos em razão do seu baixo grau de eventos adversos extrapiramidais, não existem dados disponíveis suficientes para orientar o clínico em relação ao fármaco mais adequado para idosos, assim como não se identificou provas no uso da tioridazina em casos de demências. Além disso, a tioridazina apresenta eventos adversos cognitivos e cardiotoxicidade grave. O fármaco

²² Cipriani Andrea, La Ferla Teresa, Furukawa Toshi A, Signoretti Alessandra, Nakagawa Atsuo, Churchill Rachel, McGuire Hugh, Barbui Corrado. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, Art. No. CD006117. Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD006117&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

²³ Sultana A, Reilly J, Fenton M. Thioridazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001944.

²⁴ Kirchner Vincent, Kelly Cornelius A, Harvey Richard J. Thioridazine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, Art. No. CD000464. DOI: 10.1002/14651858.CD000464.pub2. Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD000464&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

foi retirado do mercado no Reino Unido em 2005, por questões de segurança, pelo próprio laboratório.

Revisão sistemática de Fenton et al (2013)²⁵

Revisou os efeitos da tioridazina para pessoas com esquizofrenia. Os autores concluem que parece haver consistência suficiente para confirmar que tioridazina é um antipsicótico de eficácia semelhante à de outros antipsicóticos comumente usados para pessoas com esquizofrenia. O seu perfil de eventos adversos é semelhante ao de outros fármacos, mas pode ter um grau mais baixo de problemas extrapiramidais e grau mais elevado de alterações do ECG.

Recomendações

A pesquisa feita nas bases de dados BestPractice, Biblioteca Cochrane e PubMed sobre os sete fármacos do Programa Dose Certa - clonazepam (comprimido 2 mg), cloridrato de imipramina (comprimido 25 mg), levomepromazina (solução oral 4%), naltrexona (comprimido 50 mg), nitrazepam (comprimido 5 mg), sertralina (comprimido 50 mg) e tioridazina (drágea 100 mg) - não mostrou nenhuma superioridade dos mesmos em relação aos psicofármacos que constam da RENAME 2012.

Ademais, esses sete psicofármacos também não constam da 18ª Lista de Fármacos Essenciais da OMS, emitida em abril de 2013.

Frise-se que, eventualmente, quanto ao naltrexona, poderia estar disponível apenas para emprego, sob protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, em ambulatórios para tratamento de dependências por álcool e outras drogas.

Vale lembrar que os resultados de estudos científicos não são definitivos, por isso é imprescindível que a cada novo pacto sobre dispensa de psicofármacos no SUS a análise realizada em comunicados como este seja atualizada. No caso, da sertralina, por exemplo, deve-se estar atento a possível surgimento de novos estudos.

De outro lado, é muito importante o acompanhamento das prescrições dos psicofármacos quanto à adequação das indicações de uso.

²⁵ Fenton Mark, Rathbone John, Reilly Joe. Thioridazine for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 8, Art. No. CD001944. Acesso 23 set 2013. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=&id=CD001944&lang=&dblang=&lib=COC&print=yes>

QUADRO 1. Psicofármacos incluídos na RENAME 2012.

RENAME Anexo I - Componente Básico da Assistência Farmacêutica			
Grupo	Subgrupo	Denominação genérica e composição	Apresentação
Ansiolíticos	Derivados benzodiazepínicos	Diazepam 5 mg e 10 mg	Comprimido
		Diazepam 5 mg/mL	Solução injetável
Antidepressivos	Inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas	Cloridrato de clomipramina 10 mg e 25 mg	Comprimido
		Cloridrato de amitriptilina 25 mg e 75 mg	Comprimido
		Cloridrato de nortriptilina 10 mg, 25 mg, 50mg e 75 mg	Cápsula
	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Cloridrato de fluoxetina 20 mg	Comprimido ou cápsula
Antiepiléticos	Derivados da hidantoína	Fenitoína sódica 50 mg/mL	Solução injetável
		Fenitoína sódica 100 mg	Comprimido
		Fenitoína sódica 20 mg/mL	Solução oral
	Barbitúricos e derivados	Fenobarbital 100 mg/mL	Solução injetável
Fenobarbital 100 mg		Comprimido	
		Fenobarbital 40 mg/mL	Solução oral
	Derivados da carboxiamida	Carbamazepina 200 mg e 400 mg	Comprimido

		Carbamazepina 20 mg/mL	Solução oral
	Derivados benzodiazepínicos	Clonazepam 2,5 mg/mL	Solução oral
	Derivados de ácidos graxos	Valproato de sódio ou ácido valproico 288 mg (equivalente a 250 mg de ácido valproico)	Comprimido ou Cápsula
		Valproato de sódio ou ácido valproico 576 mg (equivalente a 500 mg de ácido valproico)	Comprimido
		Valproato de sódio ou ácido valproico 57,624 (equivalente a 50 mg de ácido valproico/mL)	Solução oral ou xarope
Antipsicóticos	Fenotiazinas com grupo dimetilaminopropil	Cloridrato de clorpromazina 25 mg e 100 mg	Comprimido
		Cloridrato de clorpromazina 40 mg/mL	Solução oral
		Cloridrato de clorpromazina 5 mg/mL	Solução injetável
	Derivados da butirofenona	Haloperidol 1 mg e 5 mg	Comprimido
		Haloperidol 2 mg/mL	Solução oral
		Haloperidol 5 mg/mL	Solução injetável
Decanoato de haloperidol 50 mg/mL		Solução injetável	
Lítio	Carbonato de lítio 300 mg	Comprimido	
Hipnóticos e sedativos	Derivados benzodiazepínicos	Maleato de midazolam 2 mg/mL	Solução oral

RENAME Anexo II – Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica

Grupo	Subgrupo	Denominação genérica e concentração	Apresentação
Antidepressivos	Outros antidepressivos	Cloridrato de bupropiona 150 mg	Comprimido

RENAME Anexo III – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

Grupo	Subgrupo	Denominação genérica e concentração	Apresentação
Ansiolíticos	Derivados da benzodiazepina	Clobazam 10 mg e 20 mg	Comprimido
Antiepiléticos	Barbitúricos e derivados	Primidona 100 mg e 250 mg	Comprimido
	Derivados de ácidos graxos	Vigabatrina 500 mg	Comprimido
	Derivados da succinimida	Etossuxinimida 50 mg/mL	Xarope, frasco de 120 mL
	Outros antiepiléticos	Gabapentina 300 mg e 400 mg	Cápsula
Lamotrigina 25 mg, 50 mg e 100 mg		Comprimido	
Topiramato 25 mg, 50 mg e 100 mg		Comprimido	
Antipsicóticos	Derivados do indol	Ziprasidona 40 mg e 80 mg	Cápsula
	Diazepinas, oxazepinas e tiazepinas	Clozapina 25 mg e 100 mg	Comprimido
		Olanzapina 5 mg e 10 mg	Comprimido
		Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg	Comprimido
Outros antipsicóticos	Risperidona 1 mg, 2 mg, 3 mg	Comprimido	

QUADRO 2. Psicofármacos de acordo com a classificação do CAB 34, incluídos na RENAME 2012 e no Programa Dose Certa.

Grupo	CAB 34	RENAME 2012	Programa Dose Certa*
Neurolépticos (antipsicóticos)	Baixa potência Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina	Clorpromazina	Levomepromazina Tioridazina
	Alta potência Flufenazina Haloperidol Trifluoperazina	Haloperidol	
	Atípicos Risperidona Olanzapina Sulpirida Clozapina		
Benzodiazepínicos	Diazepam Clordiazepóxido Lorazepam Clonazepam Bromazepam Alprazolam Midazolam	Diazepam Clonazepam (solução oral)	Clonazepam Nitrazepam
Antidepressivos	Tricíclicos Amitriptilina Clomipramina Imipramina	Amitriptilina Clomipramina Nortriptilina	Imipramina
	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Fluoxetina	Sertralina
Estabilizadores do humor	Carbonato de lítio Carbamazepina Ácido valproico	Carbonato de lítio	

*Naltrexona: antagonista opióide utilizado no tratamento do alcoolismo. Não consta no CAB 34 e na RENAME.