

Nota Técnica 97488

Data de conclusão: 27/09/2022 15:26:45

Paciente

Idade: 18 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 97488

CID: F72.1 - Retardo mental grave - comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou trat

Diagnóstico: F72.1

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLOZAPINA

Via de administração: VO

Posologia: clozapina 100mg tomar 6cp VO por dia. Uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLOZAPINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: antipsicóticos típicos e atípicos

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Está disponível alternativa similar (Xinaz®, Pinazan®, Okótico®) e genérica ao medicamento novo (Leponex®).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLOZAPINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLOZAPINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLOZAPINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A clozapina é um fármaco da classe dos antipsicóticos atípicos (5,6). Atualmente, está aprovada para o tratamento de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia resistente ao tratamento. Não é utilizada como primeira linha de tratamento em função de seus importantes eventos adversos. De fato, depois de sintetizada, em 1956, foi associada a uma série de casos graves de neutropenia na Finlândia. Em função disso, em 1975, foi retirada do mercado da maioria dos países. Em setembro de 1988, um grupo de pesquisa norte-americano (denominado Clozaril Collaborative Study Group) publicou um estudo pivotal que estabeleceu a eficácia da clozapina no tratamento de esquizofrenia resistente ao tratamento (7). Sabe-se, nessas condições, tratar-se de um medicamento eficaz e seguro.

Não foram identificados estudos de elevada qualidade metodológica comparando a clozapina aos fármacos disponíveis no SUS no controle de agressividade em pacientes com DI. Publicado em 2018, estudo de efetividade buscou avaliar a clozapina no manejo comportamental de pacientes com DI (8). Para isso, combinou-se dados de todos os pacientes dinamarqueses, com diagnóstico de DI, que iniciaram uso de clozapina entre 1996 e 2012. Considerando-se dados de 405 pacientes, depois do início da clozapina, o número de internações psiquiátricas foram reduzidos em 0,65 admissões (IC 95%: 0,31–1,00) e os dias de internação foram reduzidos em 67,2 dias (IC 95%: 51,2–83,3), mesmo para pacientes com DI sem comorbidade psiquiátrica. Nos casos em que o tratamento com clozapina foi interrompido, o número de internações psiquiátricas aumentaram 0,57 internações (IC 95%: 0,01–1,12). Trata-se de um estudo que aponta benefício no uso de clozapina no contexto em tela; contudo, em função de seu design observacional e da ausência de comparadores, insuficiente para embasar a prescrição do fármaco.

Tendo em vista que deficiência intelectual é um preditor de pior prognóstico em pacientes com sintomas psicóticos e que resistência ao tratamento é característica do mau prognóstico, há importante intersecção entre DI e esquizofrenia resistente ao tratamento (9). Por esse motivo, é frequente a generalização de dados obtidos a partir de populações com diagnóstico de esquizofrenia para pacientes com diagnóstico de DI. Nessa linha, revisão sistemática, publicada em 2015 pelo grupo Cochrane, buscou determinar a eficácia e a segurança da clozapina no tratamento de adultos com diagnóstico duplo de deficiência intelectual e psicose (por exemplo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo) (9). Os desfechos principais foram o funcionamento global, sintomas positivos e sintomas negativos e comportamento disruptivo. Não foi identificado nenhum ensaio clínico randomizado, somente relatos de caso, revisões de prontuários, estudos observacionais e revisões da literatura. De forma que os resultados foram inconclusivos.

Revisão sistemática de meta-análises, publicada em 2021 pelo grupo Nature, explorou o uso de clozapina em doenças neuropsiquiátricas (10). Foram compilados dados evidenciando a eficácia da clozapina no tratamento de esquizofrenia, bem como potenciais benefícios no manejo de transtorno bipolar e de psicose associada à doença de Parkinson. Mesmo no

contexto de diagnóstico de esquizofrenia, colocou-se incerteza acerca da superioridade da clozapina em comparação a outros antipsicóticos no controle de agressividade.

Com base na tabela da CMED no site da ANVISA, atualizada em agosto de 2022, e na prescrição médica, foi elaborada a tabela acima.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de clozapina na condição em questão para a realidade brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLOZAPINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A eficácia e segurança da clozapina não foi avaliada para a condição em tela. Além de superioridade ao placebo, para justificar seu elevado custo faz-se necessário a existência de evidência de elevada qualidade metodológica mostrando superioridade do clozapina aos medicamentos disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

- [1. Baldor R. Primary care of the adult with intellectual and developmental disabilities \[Internet\]. 2022. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/primary-care-of-the-adult-with-intellectual-and-developmental-disabilities?search=intellectual%20disability&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/primary-care-of-the-adult-with-intellectual-and-developmental-disabilities?search=intellectual%20disability&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](https://www.uptodate.com/contents/primary-care-of-the-adult-with-intellectual-and-developmental-disabilities?search=intellectual%20disability&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- [2. Lunsy Y, Khuu W, Tadrous M, Vigod S, Cobigo V, Gomes T. Antipsychotic use with and without comorbid psychiatric diagnosis among adults with intellectual and developmental disabilities. Can J Psychiatry. 2018;63\(6\):361–9.](#)
- [3. Glover G, Bernard S, Branford D, Holland A, Strydom A. Use of medication for challenging behaviour in people with intellectual disability. Br J Psychiatry. 2014;205\(1\):6–7.](#)
- [4. Loy JH, Merry SN, Hetrick SE, Stasiak K. Atypical antipsychotics for disruptive behaviour disorders in children and youths. Cochrane Database Syst Rev. 2017;\(8\).](#)
- [5. Haidary HA, Padhy RK. Clozapine \[Internet\]. StatPearls. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535399/)
- [6. Meyer JM, Stahl SM. The clozapine handbook: Stahl's handbooks. Cambridge University Press; 2019.](#)
- [7. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988;45\(9\):789–96.](#)
- [8. Rohde C, Hilker R, Siskind D, Nielsen J. Real-world effectiveness of clozapine for intellectual disability: results from a mirror-image and a reverse-mirror-image study. J Psychopharmacol \(Oxf\). 2018;32\(11\):1197–203.](#)
- [9. Ayub M, Saeed K, Munshi TA, Naeem F. Clozapine for psychotic disorders in adults with intellectual disabilities. Cochrane Database Syst Rev. 2015;\(9\).](#)
- [10. Wagner E, Sifis S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, INIC1, Página 27), o caso em tela possui diagnóstico de deficiência intelectual grave, associada à epilepsia. Foi previamente tratado com haloperidol, risperidona, clorpromazina e olanzapina, interrompidos por ineficácia e por efeitos adversos, sem maiores detalhes. Para manejo de agressividade e agitação, faz uso de clozapina 600 mg ao dia.

As deficiências de desenvolvimento referem-se a uma série de condições diferentes com início na infância; deficiência intelectual (DI) é um termo inespecífico que se refere a uma capacidade mental abaixo do normal devido a qualquer condição que prejudique o desenvolvimento do cérebro antes do nascimento, durante o nascimento ou na infância (1). O DI (também conhecido como deficiência cognitiva ou deficiência cognitiva adaptativa) substituiu a antiga terminologia "retardo mental".

Os transtornos comportamentais são frequentes entre as pessoas com DI e variam de ações autolesivas a outras atividades agressivas que podem ser direcionadas a outros indivíduos e cuidadores (1). As formas mais comuns desses comportamentos incluem bater a cabeça, morder a mão e se esfregar e coçar excessivamente. Uma abordagem multidisciplinar é útil no tratamento de distúrbios comportamentais. Terapias de modificação comportamental devem ser tentadas, antes que os medicamentos sejam iniciados. As técnicas comportamentais incluem o fornecimento de opções alternativas para a escolha do indivíduo e o acompanhamento com recompensas ou consequências apropriadas.

Embora os antipsicóticos sejam comumente usados para tratar o comportamento agressivo de indivíduos não psicóticos com DI, o uso de antipsicóticos para controle comportamental deve ser reservado para comportamentos resistentes que resultam em autolesão significativa ou dano potencial a outras pessoas (2). Quando utilizados, estes medicamentos devem ser reduzidos às doses eficazes mais baixas, uma vez que os comportamentos estejam estabilizados (3). Os pacientes que são tratados com medicamentos psicotrópicos precisam de monitoramento frequente para efeitos colaterais potenciais. As taxas de uso de antipsicóticos são relatadas em até 45% dos indivíduos em instituições e 20% na comunidade (4). Uma revisão sistemática examinando o uso de antipsicóticos (risperidona, quetiapina) para pacientes com DI e comportamento agressivo encontrou apenas evidências limitadas de eficácia da risperidona na redução da agressividade e problemas de conduta e nenhuma evidência para apoiar o uso de quetiapina para tais doenças (4).