

## Terapêutica Medicamentosa na Saúde Mental

**RESUMO**

A via judicial e a Portaria nº 172/2010/GBSES têm impelido a Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso a fornecer medicamentos que não fazem parte do elenco do Sistema Único de Saúde (SUS) ou aqueles que embora integrem a assistência terapêutica do SUS tem sido solicitados para situações alheias às preconizadas nos protocolos clínicos do referido sistema de saúde.

O presente parecer técnico teve como objetivo analisar os medicamentos inclusos na demanda supracitada, especificamente os destinados a intervir em agravos da área de saúde mental, no que diz respeito à disponibilidade no SUS e se esse sistema oferta alternativas que possibilitem a execução dos algoritmos de tratamento recomendados por diversas diretrizes, protocolos e consenso de especialistas.

O estudo concluiu que as listas oficiais do SUS disponibilizam medicamentos de forma a possibilitar o tratamento dos agravos aqui abordados, com exceção do déficit de atenção e sugere a inclusão do uso da sertralina para o tratamento da ansiedade.

Palavras chaves: Tratamento farmacológico; saúde mental.

**Sessão I****Terapêutica Medicamentosa na Saúde Mental****Introdução**

O conhecimento de como os medicamentos agem no Sistema Nervoso Central (SNC) representa importância indiscutível no tratamento das doenças mentais. Soma-se a isso o fato de que os fármacos que atuam no SNC influenciam a sua atividade alterando a função neuronal e fazendo com que sintomas psiquiátricos possam surgir, melhorar ou piorar.

Segundo dados levantados pela Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso, dentre os diversos transtornos do SNC, a ansiedade, a depressão, o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o transtorno bipolar e a esquizofrenia, representam os principais distúrbios mentais de interesse para a organização da assistência farmacêutica do Estado de Mato Grosso.

Os transtornos ansiosos são os quadros psiquiátricos mais comuns tanto em crianças quanto em adultos, com uma prevalência estimada durante o período de vida de 9% e 15% respectivamente, sendo que nas crianças e adolescentes os transtornos ansiosos mais frequentes são o transtorno de ansiedade de separação, o transtorno de ansiedade generalizada e as fobias específicas.<sup>1</sup> Outro transtorno da ansiedade é o Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC) que consiste em obsessões, quer seja os pensamentos catastróficos e involuntários, que desencadeiam os comportamentos compulsivos tais como lavagem das mãos, ordenação e verificação ou atos mentais como orar, contar, repetir palavras em silêncio.<sup>2,3</sup> São inúmeros os prejuízos que podem acometer os pacientes com TOC, desde o isolamento social até mesmo a ideação suicida.<sup>4</sup>

Estudos epidemiológicos indicam que 3% a 7% das crianças brasileiras com idade escolar apresentam o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade – TDAH<sup>5</sup> e estima-se que cerca de 60% a 70% das crianças com TDAH apresentarão o diagnóstico na vida adulta.<sup>6</sup> Estima-se a prevalência do TDAH na população de adultos em torno de 4,4%.<sup>7</sup>

A esquizofrenia é uma afecção mental que também tem seu início marcado na fase da adolescência e pode tornar- se crônica ao longo do curso de vida do indivíduo. Entre seus principais sintomas destaca-se o autismo, desintegração do pensamento, desarmonia afetiva, delírios e alucinações.<sup>8</sup> Constitui-se no mais comum dos transtornos psiquiátricos graves, acometendo aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo e causando importante impacto cognitivo, funcional e econômico e social.<sup>9</sup>

Na população ativa, o destaque é para a síndrome depressiva. De acordo com Jardim (2011)<sup>10</sup>, os transtornos mentais e do comportamento ocuparam em 2009, o terceiro lugar em números de auxílios doenças concedidos pela previdência social, representando causa significativa dos afastamentos do trabalho. Segundo Boing et al., (2012)<sup>11</sup>, a elevada e crescente prevalência de depressão em populações de todos os continentes e os graves impactos que produz, configuram a doença como um dos mais sérios problemas de saúde pública no início do século XXI.

O transtorno bipolar é outro transtorno de humor que merece destaque, uma vez que é altamente incapacitante. Este transtorno de humor tem sido sub-classificado em bipolar I, bipolar II e transtorno bipolar não especificado. Na população geral, a prevalência de transtorno bipolar I é estimado em cerca de 0,5-2,4%. Já a prevalência da desordem bipolar II é de 0,2-5,0%. A maior taxa de prevalência é relatada para a desordem bipolar definida por sintomas maníacos subsíndroma (3,0-6,5%). No entanto, a falta de instrumentos confiáveis para o diagnóstico da doença pode mascarar a verdadeira prevalência desse transtorno.<sup>12</sup>

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial e ocorre com velocidade sem precedentes em países emergentes tais como o Brasil, e acarreta aumento da prevalência das doenças mentais com destaque para as síndromes depressivas e as demências.<sup>13,14</sup> Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE (1994; 2002)<sup>15,16</sup>, estimam que o percentual de brasileiros com mais de 60 anos de idade até o ano 2025 passará de 8,9% para 18,8%. Entre os idosos, o segmento que mais cresce é o dos mais velhos: no grupo com 75 anos ou mais, cujo crescimento foi de 49,3% entre 1991 e 2000.

Pacientes que demandam medicamentos que atuem no SNC, frequentemente apresentam comorbidades psiquiátricas e clínicas e uso concomitante de várias medicações. Com isso, muitos sintomas psiquiátricos podem ser induzidos pelo uso de medicamentos prescritos ou por automedicação.<sup>17</sup> Dessa forma, a organização da assistência farmacêutica na saúde mental torna-se ferramenta imprescindível e urgente, e o estabelecimento de estratégias para o uso racional de medicamentos da saúde mental é de fundamental importância na construção de uma adequada política de saúde.

## **Metodologia**

### **Da demanda**

A Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso tem sido submetida ao fornecimento de medicamentos que não fazem parte das listas do Sistema Único de Saúde (SUS) utilizando-se para este fim a via judicial e administrativa; neste último caso a Portaria GBSES nº 172/2010.

A demanda da referida portaria foi examinada. Sua análise preliminar constatou que os medicamentos solicitados na área de saúde mental prestavam-se principalmente

para enfrentar os seguintes agravos: distimia; depressão maior; transtorno bipolar (fase depressiva); transtorno bipolar I (fases hipomania e manutenção), transtorno bipolar II; transtorno obsessivo compulsivo; ansiedade; esquizofrenia e déficit de atenção. Desta forma todos esses agravos foram incluídos no presente estudo. Foi ainda verificado que havia pedidos de um grande número de medicamentos de uma mesma classe farmacológica para o tratamento de situações semelhantes, o que motivou estudar os medicamentos de escolha para cada um dos agravos citados nas diversas fases do tratamento.

Na sequência a base de dados *up to date* foi consultada para subsidiar na construção do instrumento que seria utilizado na técnica *Delphi*, no sentido de verificar quais classes de drogas devem ser usadas no tratamento farmacológico dos agravos incluídos no trabalho. Os seguintes documentos foram usados: Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment; Unipolar minor depression in adults: Management and treatment; Bipolar disorder in adults: Treating major depression with antidepressants; Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania and hypomania; Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder in adults; Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder; Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment; Pharmacotherapy for adult attention deficit hyperactivity disorder.<sup>18,19,20,21,22,23,24,25,26</sup>

Inicialmente houve a intenção de aplicar o instrumento Agree II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*: Instrumento de Avaliação de Normas de Orientação Clínica) em todas as diretrizes selecionadas neste estudo, uma vez que tal ferramenta quando aplicada fornece dados do rigor metodológico e transparência com que uma norma de orientação clínica(diretriz) é elaborada. No entanto devido à escassez de técnicos treinados para sua aplicação e considerando que a recomendação é que idealmente esta seja empregada por quatro técnicos independentes. Desta forma o Agree II foi empregado apenas na diretriz da depressão.<sup>27</sup>

Pelo menos 14 classes terapêuticas e 48 princípios ativos foram inclusos no referido instrumento como pode ser verificado no anexo I.

### **Comitê de experts (técnica *Delphi*)**

O modelo *Delphi* é um método que possibilita a sistematização de um agregado de opiniões de um seletivo grupo de especialistas utilizando-se de questionários bem desenhados onde o *feedback* de opiniões se dá em rodadas preservando-se o anonimato dos participantes. Esse método apresenta diversas vantagens, dentre as quais: afasta o efeito do argumento de autoridade relacionado com a dominação de participantes de elevado prestígio; permite a coleta de opinião de indivíduos em diferentes áreas geográficas; possibilita o maior favorecimento de uma perspectiva reconstruída por meio de consenso dos atores envolvidos.<sup>28</sup>

Com o intuito de avaliar o tratamento farmacológico de agravos da área de saúde mental uma matriz contendo classes farmacológicas e seus respectivos representantes foi apresentada a um grupo de *experts* utilizando-se do método *Delphi*. O comitê de *experts* foi composto por profissionais médicos da área de psiquiatria e psicanálise ligados a área acadêmica e atuantes em estados distintos da federação, bem como de médicos com experiência clínica na área de psiquiatria. A seleção dos especialistas tomou como base a experiência profissional relacionada com o manejo clínico de agravos relacionados a saúde mental ou atuação na área acadêmica e/ou pesquisa, bem como profissionais com produção intelectual sobre o tema. Desta forma o grupo foi formado por profissionais da psiquiatria e estudiosos dessa temática trazendo, assim, uma variedade de representantes da saúde mental conforme preconizado pela técnica *Delphi*.

Foram realizadas duas rodadas. Na primeira foi apresentado aos participantes, via correio virtual, uma matriz com dimensões e critérios. Os resultados dessa fase foram agrupados e analisados calculando-se a média e o desvio padrão (DP) dos *scores* atribuídos pelos *experts*. A síntese dos resultados foi comunicada aos membros do grupo que após ciência tiveram a oportunidade de reformular seus pontos de vista iniciais.

Para todos os critérios foram considerados para sua afirmação uma média igual ou superior a sete e desvio padrão igual ou inferior a três.

Os critérios que registraram dissenso na rodada inicial foram apresentados numa segunda rodada. Os casos que permaneceram discordantes, na etapa de análise comparativa com outros consensos e protocolos, foram tidos como condutas desaconselhadas.

### **Comparação com outros protocolos e diretrizes**

Os achados do método *Delphi* foram sistematizados e discutidos, comparando-os com consensos brasileiros e de outros países e, no caso específico da esquizofrenia, ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Para localizar protocolos e diretrizes dos agravos incluídos neste documento foram feitas buscas na web utilizando-se dos seguintes termos: “guidelines” e “bipolar disorder” e “transtorno bipolar”; “treatment” e “ADHD” e “attention-deficit/hyperactivity disorder”; “phobic disorders”; “depression” e “depressão”; “diretrizes” e “esquizofrenia” e “protocolo”; “obsessive-compulsive disorder.”

### **Disponibilidade de tratamento no SUS**

Os tratamentos a base de medicamentos eleitos pelo método *Delphi* e outros protocolos e diretrizes foram confrontados com as listas do Sistema Único de Saúde

(SUS) a fim de verificar se os algorítimos de tratamento recomendados poderiam ser operacionalizados com os medicamentos já incorporados no SUS.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME)<sup>29</sup> foi a ferramenta principal utilizada nesta fase. Lançou-se mão ainda da tabela de situações clínicas que corresponde a lista de medicamentos disponíveis para tratamento das doenças tratadas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.<sup>30</sup> Ainda foi consultado o rol de medicamentos da Portaria estadual nº 225/2004.<sup>31</sup>

## Resultados

### Resultados da primeira rodada

**Distimia:** houve consenso de que a primeira linha de tratamento pode ser realizada utilizando os inibidores seletivos da recaptAÇÃO da serotonina (ISRS) [Média 8,5 e DP 1,73] e inibidores seletivos da recaptAÇÃO da serotonina e noradrenalina (ISRSN/ISRN) [Média 7,25 e DP 0,96], com destaque para as drogas citalopram [Média 9 e DP 1,15] e sertralina [Média 8,75 e DP 0,96]. Houve concordância quanto ao não uso dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos (ADT) [Média 6,25 e DP 1,50] e do inibidor seletivo da recaptAÇÃO de dopamina (ISRD), bupropiona [Média 5,25 e DP 1,70]. O dissenso ocorreu quanto ao uso da maprotilina e mianserina. Resultados semelhantes foram alcançados para o tratamento de segunda e terceira linha.

**Transtorno Depressivo Maior:** houve consenso de que a primeira linha de tratamento pode ser realizada utilizando os inibidores seletivos da recaptAÇÃO da serotonina (ISRS) [Média 8,75 e DP 1,5] e inibidores seletivos da recaptAÇÃO da serotonina e noradrenalina (ISRSN) [Média 8,5 e DP 1,0]. Houve concordância quanto ao não uso dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos (ADT) [Média 6,5 e DP 1,0]. O dissenso ocorreu quanto ao uso da maprotilina e mianserina. Resultados semelhantes foram alcançados para o tratamento de segunda e terceira linha com diferença apenas no que tange ao uso dos ADT que foi desaconselhado na primeira linha e considerado na segunda e terceira linha de tratamento [Média 7,25 e DP 1,89], ressaltando-se neste grupo farmacológico as drogas nortriptilina [Média 7,75 e DP 2,06], imipramina [Média 7,5 e DP 2,08] e amitriptilina [Média 7,5 e DP 1,75].

**Transtorno bipolar I- Fase aguda depressiva:** na primeira linha de tratamento foi senso comum o uso de estabilizador de humor, especificamente o carbonato de lítio [Média 8,62 e DP 1,70], anticonvulsivante (lamotrigina) [Média 8,5 e DP 1,29] e terapia combinada [Média 8,25 e DP 2,06] sobressaindo-se as seguintes combinações: carbonato de lítio + bupropiona [Média 8,75 e DP 1,50] e divalproato de sódio + ISRS [Média 8,25 e DP 1,70]. A abdicação dos antipsicóticos de segunda geração [Média 6,62 e DP 1,25] e estabilizante do humor (oxcarbazepina) [Média 6,5 e DP 1,29] nesta fase do tratamento também foi apoiada. Já na segunda linha concordou-se com o uso de anticonvulsivante [Média 7,5 e DP 2,08] e terapia combinada [Média 8,5 e DP 1,73],

principalmente quetiapina + ISRS [Média 8,5 e DP 1,73] e carbonato de lítio + lamotrigina [Média 8,75 e DP 1,50]. Quanto a terceira linha de tratamento admitiu-se o uso de anticonvulsivantes (carbamazepina) [Média 8,0 e DP 1,63] e terapia combinada [Média 9,0 e DP 1,15] com realce para a associação de carbonato de lítio + carbamazepina [Média 8,25 e DP 1,25].

**Transtorno bipolar I - Fase: hipomania/mania:** antipsicóticos [Média 8,125 e DP 1,75], estabilizador de humor [Média 8,5 e DP 1,29], anticonvulsivante [Média 8,25 e DP 1,70], terapia combinada (carbonato de lítio+ olanzapina, carbonato de lítio + quetiapina, divalproato de sódio + quetiapina, divalproato de sódio + olanzapina) [Média 8,75 e DP 1,5] foram as terapias de escolha. Já para a sequência foi consensual a utilização de estabilizante do humor [Média 8,5 e DP 1,29], anticonvulsivante (divalproato de sódio) [Média 7,5 e DP 1,29] e terapia combinada (lítio + divalproato de sódio) [Média 8,75 e DP 1,5]. Nesta fase houve dissenso no uso da lamotrigina [Média 4,75 e DP 3,20]. Para a terceira linha de tratamento o entendimento foi quanto ao emprego de antipsicóticos [Média 7,75 e DP 2,63] e terapia combinada com destaque para carbonato de lítio + haloperidol [Média 9,0 e DP 1,15], nesta fase houve dissenso no que se refere ao uso de tamoxifeno [Média 4,0 e DP 4,89].

**Transtorno Bipolar I – Manutenção:** para a primeira linha de tratamento registrou-se consenso na preferência por antipsicóticos [Média 8,25 e DP 1,5] com destaque para quetiapina [Média 8,25 e DP 1,70]; estabilizador de humor [Média 8,62 e DP 1,60], especialmente carbonato de lítio [Média 8,75 e DP 1,5]; anticonvulsivante [Média 8,12 e DP 2,25] e terapia combinada [Média 8,0 e DP 1,82]. A recusa da utilização da clozapina também foi apontada. Quanto à segunda linha de tratamento a preferência é para anticonvulsivante (carbamazeoína) [Média 7,75 e DP 1,70] e terapia combinada, especialmente divalproato de sódio + lítio [Média 9,0 e DP 1,15].

**Transtorno Bipolar II:** os antipsicóticos [Média 7,25 e DP 0,5], com preferência pelo aripiprazol [Média 8,5 e DP 1,29] e quetiapina [Média 8,5 e DP 1,91] foram os tratamentos de eleição. Já na segunda linha de tratamento o consenso é para a utilização de estabilizante do humor [Média 9,0 e DP 1,15]; anticonvulsivante [Média 8,25 e DP 2,06] e terapia combinada (divalproato de sódio + antidepressivo) [Média 7,5 e DP 1,73]. Na terceira linha a opção foi pela terapia combinada(quetiapina + lamotrigina) [Média 7,5 e DP 1,73]. Registrhou-se dissenso na utilização da combinação de triodotrinonina e n-acetilcisteína [Média 4,75 e DP 3,30].

**Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC):** houve conformidade na escolha dos ISRS [Média 8,5 e DP 1,7], com destaque para paroxetina [Média 8,5 e DP 1,29], fluoxetina [Média 8,25 e DP 1,5], fluvoxamina [Média 8,75 e DP 1,50]; ISRN [Média 7,25 e DP 0,5]; ADT [Média 7,25 e DP 1,5], com destaque para clomipramina [Média 8,0 e DP 2,3]. Registrhou-se consenso para o não uso de amitriptilina, nortriptilina e imipramina e dissenso na utilização de maprotilina e mianserina. Para a segunda linha de tratamento há conformidade no uso de ISRS [Média 8,0 e DP 0,81], ISRN

(venlafaxina) [Média 7,25 e DP 0,5] e ADT (clomipramina) [Média 8,5 e DP 1,91]. Resultados semelhantes a este foram encontrados para a terceira linha de tratamento.

**Transtorno da ansiedade generalizado:** no tratamento de primeira linha o senso comum fala a favor do uso de ISRS [Média 8,5 e DP 1,73] e ISRSN [Média 7,75 e DP 1,73]. Já o ADT [Média 7,75 e DP 0,95]; benzodiazepínicos [Média 7,50 e DP 1,29]; antipsicótico [Média 7,25 e DP 0,95] e análogo do ácido gama-aminobutírico - GABA (pregabalina) [Média 7,75 e DP 1,70] representam o consenso para tratamento de segunda linha. A terceira linha de tratamento apresenta resultados similares com divergência apenas no uso da buspirona que tem uso desaconselhado na segunda linha e considerado na terceira linha.

**Esquizofrenia:** para o tratamento de primeira linha houve consenso no emprego de antipsicóticos de primeira geração [Média 7,5 e DP 0,57], e antipsicóticos de segunda geração [Média 8,5 e DP 1,91], com notoriedade para aripiprazol [Média 8,5 e DP 1,29] risperidona [Média 8,75 e DP 1,50] e ziprasidona [Média 8,0 e DP 1,41], bem como recusa no uso de clorpromazina e pimozida. Registrhou-se dissenso na utilização de flupentixol, perazina e perfenazina. A segunda linha de tratamento apontou resultados análogos.

**Déficit de atenção:** o senso comum indicou o metilfenidato como droga de escolha [Média 8,75 e DP 1,5]. Houve divergências no que se refere a utilização de atomoxetina, bem como para o tratamento de segunda linha com ADT.

## **Resultados da segunda rodada do método Delphi**

**Distimia:** houve consenso com relação ao não uso de maprotilina [Média 3,5 e DP 2,88] e mianserina [Média 3,75 e DP 2,98], independente da fase do tratamento da distimia.

**Depressão maior:** o método demonstrou opiniões concordantes quanto ao não emprego da maprolina [Média 3,75 e DP 2,62] e mianserina [Média 4,0 e DP 2,94] na primeira linha de tratamento. Resultados semelhantes foram encontrados na segunda e terceira linha de tratamento.

**Transtorno bipolar I – Fase hipomania/mania:** na segunda linha de tratamento houve consenso no não emprego da lamotrigina [Média 1,25 e DP 2,5]. Já na terceira linha de tratamento continuou um dissenso no que tange ao uso de tamoxifeno [Média 2,75 e DP 3,2].

**Transtorno Bipolar II:** registrou-se concordância no não uso de triiodotironina + n-acetilcisteína [Média 4,0 e DP 2,5].

**Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC):** o método revelou opiniões concordantes quanto ao não emprego da maprolina [Média 3,75 e DP 2,98] e mianserina [Média 3,5 e

DP 2,64] na primeira linha de tratamento. Resultados semelhantes foram encontrados na segunda e terceira linha de tratamento.

**Esquizofrenia:** na primeira linha de tratamento registrou-se consenso no não emprego da flupentixol [Média 4,0 e DP 2,94] e perfenazina [Média 4,0 e DP 2,80] e dissenso na utilização de perazina [Média 4,25 e DP 3,09]. Já na segunda linha de tratamento permaneceu discordante o emprego da perfenazina[Média 4,5 e DP 3,31].

**Déficit de atenção:** houve concordância no não emprego de atomoxetina [Média 5,75 e DP 1,50] e ADT [Média 6,0 e DP 1,15].

## Discussão

### Depressão

O método *Delphi* apontou uma preferência pelos ISRS, principalmente sertralina e citalopram e desaconselhou a utilização dos ADT no tratamento da distimia, especialmente devido a efeitos colaterais indesejáveis. Já na depressão maior o grupo farmacológico de escolha foi o ISRS, sendo os ADT considerados na segunda linha de tratamento. Tais resultados são aproximados aos das diretrizes da associação médica brasileira para o tratamento da depressão<sup>32</sup> a qual aponta como tratamento de eleição os antidepressivos reforçando que estas drogas quando comparadas ao placebo são efetivas nas depressões moderadas e graves, o que não se reproduz nos casos das depressões leves. Porém por outro lado as depressões leves e moderadas também respondem a psicoterapia. Aduz ainda que a escolha do antidepressivo pode basear-se no perfil de efeitos colaterais e interações medicamentosas já que as diferentes drogas desta categoria apresentam eficácia comparável. Entretanto, os ISRS estão relacionados com um índice de abandono de tratamento menor que os apresentados com antidepressivos tricíclicos.

Quanto aos casos refratários ao tratamento farmacológico a diretriz citada sugere: aumentar a dose; adicionar lítio ao tratamento; fazer associações entre antidepressivos; trocar de antidepressivos e incorporar psicoterapia.

Alguns ADT e ISRS compõem as listas de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) conforme tabela abaixo:

Quadro 1 – Tratamento da depressão no SUS x via de acesso<sup>29,31</sup>

Grupo farmacológico	Medicamento	Via de acesso
ADT	Amitriptilina	CBAF
	Nortriptilina	CBAF
	Clomipramina	CBAF
Estabilizador de humor	Carbonato de lítio	CBAF
ISRS	Fluoxetina	CBAF

	Sertralina	Portaria Estadual 225/2004
Legenda: CBAF: componente básico de assistência farmacêutica		

## Transtorno bipolar I

### Transtorno bipolar I - Fase de mania

O consenso de *experts* apontou como drogas de eleição para a primeira linha de tratamento deste agravio os estabilizantes de humor, anticonvulsivante, antipsicóticos e terapia combinada. Tais resultados são equivalentes aos apontados pela diretriz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).<sup>12</sup> Segundo esta diretriz a escolha da terapia medicamentosa, incluindo a opção por monoterapia ou combinação de medicamentos, fundamenta-se na história atual do paciente e no uso de medicação prévia, com preferência pelas formas de uso oral. Apenas nas situações de emergência, na inevitabilidade de conter de forma rápida a agitação e o comportamento agressivo, a escolha por uma droga de formulação intramuscular é preponderante.

A referida diretriz recomenda como primeira escolha no tratamento as seguintes drogas: lítio, divalproex(valproato, valpromida, ácido valpróico e divalproato de sódio), olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, lítio ou divalproex + risperidona, lítio ou divalproex + quetiapina, lítio ou divalproex + olanzapina. Já para a segunda linha de tratamento carbamazepina, oxcarbazepina, lítio+ divalproex. Para a terceira linha: haloperidol, clorpromazina, lítio ou divalproex + haloperidol, lítio + carbamazepina, clozapina. Este mesmo documento não recomenda a monoterapia com gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina e risperidona + carbamazepina. Reforça ainda que, o uso de agentes de segunda e terceira linha só é recomendado quando esgotada as tentativas com todos os agentes de primeira linha e suas combinações.

### Transtorno bipolar I – Fase depressiva

Nesta situação o método *Delphi* apresentou de forma consensual para a primeira linha de tratamento o uso de estabilizador de humor, especificamente o carbonato de lítio e anticonvulsivante (lamotrigina), assim como a terapia combinada sobressaindo-se as seguintes combinações: carbonato de lítio + bupropiona e divalproato de sódio + ISRS. Já para a segunda linha concordou-se com o uso de anticonvulsivante e terapia combinada, principalmente quetiapina + ISRS e carbonato de lítio + lamotrigina. Quanto à terceira linha de tratamento admitiu-se o uso de anticonvulsivantes (carbamazepina) e terapia combinada com realce para a associação de carbonato de lítio + carbamazepina.

Os resultados do consenso de *experts* são concordantes com a diretriz da CANMAT<sup>12</sup> quando o foco é o tratamento farmacológico da depressão bipolar aguda. A

referida diretriz sugere que a escolha por monoterapia ou associação de drogas leve em consideração o uso prévio de drogas, bem como os fatores do paciente que podem influenciar o prognóstico ou segurança do tratamento. Desta forma recomenda para paciente livre de drogas, iniciar a terapia com um ou mais dos agentes de primeira linha: lítio, lamotrigina, ou de lítio ou divalproex(valproato, valpromida, ácido valpróico e divalproato de sódio), juntamente com um inibidor seletivo da recaptação da serotonina-(SSRI) ou bupropiona, olanzapina e um ISRS ou lítio mais divalproex. Para uma segunda linha a proposta é a monoterapia com quetiapina ou quetiapina mais um SSRI. E para a terceira linha as seguintes opções: carbamazepina, olanzapina, divalproex, lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou divalproex + venlafaxina, lítio + inibidor da monoamina oxidase, lítio ou divalproex ou antipsicótico atípico + antidepressivo tricíclico. Já a gabapentina e clozapina são desaconselhadas na situação clínica em discussão.

## **Transtorno bipolar I – Manutenção**

Para a primeira linha de tratamento da fase de manutenção do transtorno bipolar I o método de consenso aplicado registrou preferência por antipsicóticos; estabilizador de humor; anticonvulsivante e terapia combinada. Quanto à segunda linha de tratamento a preferência é por anticonvulsivante (carbamazepina) e terapia combinada, especialmente divalproato de sódio + lítio.

Segundo a diretriz da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)<sup>12</sup> a finalidade do tratamento de manutenção, a longo prazo compreende além da prevenção de suicídio e recorrência da depressão e mania, a melhora de sintomas subsindrônicos, a adesão ao tratamento, qualidade de vida, cognição e resultados funcionais. Aduz ainda que é prudente manter a medicação utilizada em episódio agudo uma vez que grande parte do tratamento de primeira linha para episódios maníacos ou depressivos têm também demonstrado eficácia na profilaxia.

O documento em questão sugere para a primeira linha de tratamento de manutenção: lítio, lamotrigina em monoterapia (principalmente para aqueles com mania leve), divalproex(valproato, valpromida, ácido valpróico e divalproato de sódio) ou a olanzapina. Já para uma segunda linha as drogas indicadas são: carbamazepina, lítio + divalproex, lítio + carbamazepina, lítio ou divalproex + olanzapina, aripiprazol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, lítio + risperidona ou quetiapina, lítio + lamotrigina ou um SSRI ou bupropiona. Não é aconselhado nesta fase o uso de flupentixol como adjuvante, nem tampouco a monoterapia com gabapentina, topiramato e antidepressivos.

## **Transtorno bipolar II**

O comitê de especialistas sugeriu os antipsicóticos no tratamento de primeira linha do transtorno bipolar II. Já para a segunda linha registra-se uma predileção pelos

estabilizantes do humor, anticonvulsivante e terapia combinada. Esta também recomendada para a terceira linha de tratamento.

Já a diretriz da CANMAT<sup>12</sup> aduz não haver evidências quanto ao tratamento farmacológico do transtorno bipolar II, principalmente na primeira linha de tratamento. Relata ainda a necessidade de combinar provas e opinião de especialistas para formular as recomendações. Esse documento não recomenda nenhuma droga para a primeira linha de tratamento. Enquanto que para a segunda linha sugere: lítio, lamotrigina, lítio ou divalproex(valproato, valpromida, ácido valpróico e divalproato de sódio) + antidepressivos, lítio + divalproex, antipsicóticos atípicos+ antidepressivos e na terceira linha a troca por um antidepressivo alternativo.

Não obstante a terapia medicamentosa seja a conduta central no manejo do transtorno bipolar, outras terapias tais como a psicoterapia ou psicoeducação deve ser fornecida com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso; identificar pródromos de recorrência; conferir estratégias de enfrentamento para diminuir os sintomas residuais e comportamento suicida.

Desta forma para o tratamento medicamentoso do transtorno bipolar, em suas diversas fases, são necessárias mais de um grupo farmacológico de drogas; associação entre grupos e por vezes trocas entre representantes do mesmo grupo farmacológico para se obter um resultado satisfatório. Neste contexto o SUS disponibiliza algumas drogas que atendem o algorítmico de tratamento sugerido pela diretriz da CANMAT<sup>12</sup>, bem como o resultado do método *Delphi* proposto para este trabalho.

Quadro 2 – Tratamento de transtorno bipolar no SUS x via de acesso <sup>29, 30</sup>	
Medicamento	Via de acesso
Lítio 300mg comprimido	CBAF
Fluoxetina 20mg cápsula ou comprimido	CBAF
Carbamazepina 200mg	CBAF
Carbamazepina 400mg	CBAF
Carbamazepina 20mg/ml suspensão oral	CBAF
Valproato de sódio ou ácido valpróico 57,624 mg/mL (equivalente a 50 mg de ácido valpróico/mL) solução oral ou xarope	CBAF
Valproato de sódio ou ácido valpróico 288 mg (equivalente a 250 mg de ácido valpróico) cápsula ou comprimido.	CBAF
Valproato de sódio ou ácido valpróico 576 mg (equivalente a 500 mg de ácido valpróico) comprimido.	CBAF
Haloperidol 1mg comprimido	CBAF
Haloperidol 5mg comprimido	CBAF
Haloperidol 5mg/ml solução injetável	CBAF
Clozapina	*CEAF

Lamotrigina	*CEAF
Olanzapina	*CEAF
Quetiapina	*CEAF
Risperidona	*CEAF
Legenda: CBAF - Componente básico de assistência farmacêutica. CEAFF- Componente básico de assistência farmacêutica. *Recentemente incorporado ao CEAFF.	

### Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)

O resultado da aplicação do método *Delphi* traz os ISRS como grupo farmacológico de escolha no tratamento de TOC, sendo os ISRN e ADT (clomipramina) alternativas para casos não responsivos e refratários. Para a segunda e terceira linha de tratamento há conformidade no uso de ISRS, ISRN (venlafaxina) e ADT (clomipramina). Condutas semelhantes a estas são recomendadas nas Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar intituladas Transtorno Obsessivo Compulsivo: tratamento.<sup>33</sup> Este manuscrito expõe que os agentes de primeira linha no tratamento do TOC são os ISRS, não havendo diferença significativa entre os diversos fármacos desta classe. O antidepressivo tricíclico, clomipramina, se mostra eficaz; no entanto seu perfil de incidência de efeitos colaterais, com destaque aos anticolinérgicos promovem sua inclinação para a segunda linha de tratamento. Já a venlafaxina (ISRN) é vista como uma opção de associação nos casos de refratariedade. Nos casos de não resposta a recomendação é de aumentar a dose até a dose máxima tolerada ou trocar de ISRS e só então utilizar-se da clomipramina. Comenta ainda que devido às grandes chances de recidiva o tratamento do TOC deve ser mantido por dois anos.

Para o tratamento farmacológico do TOC o SUS disponibiliza um ISRS, a fluoxetina e a clomipramina conforme quadro abaixo.

Quadro 3 – Tratamento de TOC no SUS x via de acesso <sup>29</sup>	
Medicamento	Via de acesso
Clomipramina 10mg comprimido	CBAF
Clomipramina 20mg comprimido	CBAF
Fluoxetina 20mg cápsula ou comprimido	CBAF
Legenda: CBAF - Componente básico de assistência farmacêutica.	

### Transtorno da ansiedade

Para o tratamento farmacológico do transtorno da ansiedade o método *Delphi* registrou preferência pelo uso de ISRS e ISRSN como primeira linha de tratamento. Já o ADT; benzodiazepínicos (BZD); antipsicótico e análogo do ácido gama-aminobutírico -

GABA (pregabalina) representam o consenso para tratamento de segunda e terceira linha.

Tais resultados são análogos aos apresentados pelas Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social.<sup>34</sup> Este documento refere que embora as classes inibidores da monoamina oxidase (IMAO) e BZD demonstrem eficácia no transtorno da ansiedade, os ISRS e ISRSN são categorias de eleição uma vez que apresentam além de eficácia superior ao placebo, maior evidência de tolerabilidade. A referida diretriz registra ainda que dentre os ISRS, a preferência é pelas drogas escitalopram, fluvoxamina, sertralina e a paroxetina. Já no caso dos ISRSN a venlafaxina é a droga apresentada como eficaz, segura e bem tolerada de sua classe.

Para tratamento da ansiedade o SUS oferta as drogas apresentadas no quadro 4.

Quadro 4 – Tratamento da ansiedade no SUS x via de acesso <sup>29</sup>		
Grupo farmacológico	Medicamento	Via de acesso
ADT	Amitriptilina	CBAF
	Nortriptilina	CBAF
	Clomipramina	CBAF
ISRS	Fluoxetina	CBAF

Legenda: CBAF: componente básico de assistência farmacêutica

## Esquizofrenia

Para o tratamento da esquizofrenia o método *Delphi* registrou consenso no emprego de antipsicóticos de primeira e segunda geração. Este resultado é compatível com as recomendações do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esquizofrenia do Ministério da Saúde<sup>35</sup> que com base em evidências aponta que o tratamento da esquizofrenia pode ser feito com qualquer antipsicótico uma vez que não tem se demonstrado superioridade entre eles, exceto no caso da clozapina. Esta droga é considerada de escolha para pacientes que não respondem satisfatoriamente a outros antipsicóticos.

O protocolo aconselha realizar o tratamento em monoterapia, baseando-se no perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Aduz ainda que o tratamento da esquizofrenia com levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida não se mostra superior aqueles realizados com as drogas inclusas no protocolo em questão. Esta situação se reproduz para o aripiprazol que embora seja vastamente utilizado na prática clínica tem apresentado eficácia equivalente aos demais antipsicóticos.

O SUS apresenta oito opções para terapia farmacológica da esquizofrenia conforme quadro abaixo.

**Quadro 5- Drogas disponíveis no SUS para tratamento de esquizofrenia<sup>29,30</sup>**

- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg
- Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg
- Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL
- Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg solução oral 2 mg/mL
- Decanoato de haloperidol: solução injetável 50 mg/mL

### Déficit de atenção

O senso comum aplicado indicou o metilfenidato como droga de escolha para o tratamento do déficit de atenção.

Segundo a diretriz de prática clínica da Academia Americana de Pediatria<sup>36</sup> os seguintes tratamentos farmacológicos são considerados para o déficit de atenção: anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, atomoxetina e clonidina. Relata ainda que indivíduos que não respondem a estimulantes, a exemplo de metilfenidato ou anfetaminas, podem responder a não estimulantes que podem também ser usados como primeira linha de tratamento. O mesmo documento declara que a escolha do agente terapêutico deve considerar a facilidade na administração e posologia, bem como a minimização de efeitos adversos.

O 23º Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde<sup>37</sup> cujo objetivo foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre o uso do metilfenidato no tratamento do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças relata que as evidências sobre a eficácia e segurança do referido tratamento em crianças e adolescentes, normalmente, apresentam problemas de heterogeneidade entre os estudos, seguimento curto, baixa qualidade metodológica e pouca capacidade de generalização.

O SUS não disponibiliza nenhuma das drogas sugeridas pela diretriz supracitada, nem tampouco aquela consensual entre os *experts*, o metilfenidato.

### Conclusão

Este estudo revelou que o tratamento farmacológico dos agravos aqui abordados nas suas diversas fases é possível utilizando-se das drogas já disponíveis no SUS. Apenas o tratamento medicamentoso do déficit de atenção, em especial o metilfenidato, recomendado por consensos de *experts*, não está à disposição do usuário do SUS. No entanto uma avaliação deste medicamento realizada pela Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde desencoraja seu uso generalizado uma vez que até o momento não há evidências robustas sobre sua eficácia. Conclui ainda que nestes casos devam ser consideradas outras terapias que não a medicamentosa tais como intervenções sociais,

psicológicas e comportamentais. Tal controvérsia estimulou um estudo específico do metifenidato que pode ser visto na sessão II deste parecer.

Já no caso da ansiedade há poucas drogas para o seu tratamento inclusas nas listas oficiais do SUS.

### **Recomendação**

Diante do exposto e,

CONSIDERANDO que a literatura médica especializada recomenda o uso de ISRS para o tratamento de ansiedade;

CONSIDERANDO que todos os estudos que recomendam ISRS para tratamento de ansiedade foram desenhados testando-se a sertralina;

CONSIDERANDO que a sertralina está disponível no SUS a nível estadual através da Portaria Estadual 225/2004 apenas para tratamento de depressão.

Esta equipe técnica RECOMENDA a ampliação do uso da sertralina na ansiedade, incluindo-se desta forma os seguintes CIDs: F41 - Outros Transtornos Ansiosos e F06.4 - Transtornos da Ansiedade Orgânicos.

(Vide sessão III-informações econômicas referentes ao uso de sertralina na ansiedade no âmbito de Mato Grosso).

## **Referência**

- 1- C, A.R.G.L.; R, R.; A, F.R.; M, G.G. **Transtornos de ansiedade.** Rev Bras Psiquiatr, 22(Supl II):20-3. 2000.
- 2- R,A.M.; S, D.J.; C, W.T. **The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the national comorbidity survey replication.** Molecular Psychiatry, 15(1): 53-63. 2010.
- 3-American Psychiatry Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.** DSM-IV-TR.4. Ed. Porto Alegre. Artmed, 2003.
- 4- A, A.L.; S, M.G.; F, N.M.; C, L.A.R. **Isolamento social e ideação suicida em pacientes com Transtorno Obsessivo Compulsivo.** Revista Cesumar Ciências Humanas e Sociais Aplicadas, 19(1): 181-195, 2014.
- 5- F, A.C.C; P, M.P. **Estudo piloto da prevalência do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade entre crianças escolares na cidade de Salvador.** Arquivos de neuropsiquiatria. 63(2B): 474 - 478, 2005.
- 6- B, J.; F, S. **Attention deficit hyperactivity disorder.** The Lancet, 366(9481): 237 – 248, 2005.
- 7-K,RC, A, L.; Z, A.M. **The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication.** Am J Psychiatry. 163(4): 716-723, 2006.
- 8- C, G.A.A. **Caracterização de pacientes com esquizofrenia.** Medisan, 18(5): 602.2014.
- 9- C, M.; S, E.F.S.F.; A, A.; DE B, V.E.D.; S, E.F.; C, E.M.T.N.; B, F.A.; AF, G.M.A. **Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário.** J.Bras. Psiquiatr., 63(3):185-190.2014.
- 10- J, S. **Depression and work: breaking the social Bond.** Rev Bras Saúde ocup., 36 (123): 84-92, 2011.
- 11-B, A.F.; M, G.R.; B, A.C.; M-P, R.O.; P, K. Z.; P, M.A. **Associação entre depressão e doenças crônicas: estudo populacional.** Rev Saúde Pública, 46(4):617-23. 2012.
- 12-Y,LN et al. **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies.** Bipolar Disorders 2005: 7(Suppl. 3): 5–69.

- 13- T, N.O.; N, F.S.; M, L.F. **Modelo de endofenótipo do transtorno bipolar: Análise qualitativa, fatores etiológicos e âmbitos de investigação abordados.** Rer. Esc. Enferm. USP, 48(2): 216-224. 2014.
- 14- G, R.; M, P.R. **Brazil is aging: good and bad news from an epidemiological perspective.** Rev Bras. Psiquiatr., 24: 3-6, 2002.
- 15- N, E.L.; R, L.L.; G, S.S; G, I.; CN, A. **Rastreamento de Sintomas depressivos em idosos na estratégia saúde da família, Porto Alegre.** Ver. Saúde Pública, 48(3):368-377. 2014.
- 16-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]. Características Demográficas e Socioeconômicas da População. Em Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Anuário Estatístico do Brasil 54(pp1-32). Rio de Janeiro: 1994.
- 17- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]. (2002). Censo Demográfico, 2000. Rio de Janeiro: IBGE.
- 18-M, M.M. **Políticas de saúde mental: baseado no curso Políticas públicas de saúde mental, do CAPS Luiz R. Cerqueira** / organizado por Mário Dinis Mateus. São Paulo: Instituto de Saúde, 2013. 400p.
- 19-C, P. **Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment.** [Internet]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment/contributors?utdPopup=true>.
- 20- L, JM. **Unipolar minor depression in adults: Management and treatment.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/unipolar-minor-depression-in-adults-management-and-treatment?source=search\\_result&search=depress%C3%A3o&selectedTitle=4~150](http://www.uptodate.com/contents/unipolar-minor-depression-in-adults-management-and-treatment?source=search_result&search=depress%C3%A3o&selectedTitle=4~150).
- 21- B, WV; S, RC. **Bipolar disorder in adults: Treating major depression with antidepressants.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-treating-major-depression-with-antidepressants?source=search\\_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=3~150](http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-treating-major-depression-with-antidepressants?source=search_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=3~150)
- 22-S, J. Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania and hypomania. [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-pharmacotherapy-for-acute-mania-and-hypomania?source=search\\_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-pharmacotherapy-for-acute-mania-and-hypomania?source=search_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=2~150)
- 23- S, HB. **Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder in adults.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-obsessive-compulsive-disorder-in-adults?source=search\\_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-obsessive-compulsive-disorder-in-adults?source=search_result&search=transtorno+bipolar&selectedTitle=1~150)

compulsive-disorder-in-adults?source=search\_result&search=transtorno+obsessivo+compulsivo&selectedTitle=2~97

24- B, A. **Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-generalized-anxiety-disorder?source=search\\_result&search=ansiedade&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-generalized-anxiety-disorder?source=search_result&search=ansiedade&selectedTitle=1~150).

25-T, SS; M, M. **Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment?source=search\\_result&search=esquizofrenia&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment?source=search_result&search=esquizofrenia&selectedTitle=2~150)

26-B, O. **Pharmacotherapy for adult attention deficit hyperactivity disorder.** [Internet]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-adult-attention-deficit-hyperactivity-disorder?source=search\\_result&search=d%C3%A9ficit+de+aten%C3%A7%C3%A3o&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-adult-attention-deficit-hyperactivity-disorder?source=search_result&search=d%C3%A9ficit+de+aten%C3%A7%C3%A3o&selectedTitle=2~150).

27-AGREE. Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [versão eletrônica]. Acesso em <dia/mês/ano> de <http://www.agreertrust.org>.

28-W, JTC, G, RA. **Delphi- uma ferramenta de apoio ao planejamento prospectivo.** Caderno de Pesquisa em Administração, São Paulo, V01, n° 12, 2º Trimestre/2000. [Disponível em: <http://www.cgee.org.br/atividades/redirKori/861>].

29-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014. [versão eletrônica]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/maio/06/Rename2014-9ed-data-arquivo-05.05.2015.pdf>.

30-Brasil. Ministério da Saúde. Situações clínicas e seus respectivos medicamentos. (Atualizada em fevereiro de 2015). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/20/tabela-de-situa---es-cl-nicas-fevereiro2015.pdf>.

31- Mato Grosso. Portaria Estadual nº225 de 22 de dezembro de 2004. Estabelece protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de usuários portadores de depressão, lúpus eritematoso sistêmico, fibrose cística, glaucoma, osteoporose, artrite reumatóide, obesidade, diabetes mellitus, paracoccidioidomicose, toxoplasmose

gestacional, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca no estado de mato Grosso.

32- F, MP de A. et. al. **Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão.** Rev Bras Psiquiatr 2003; 25(2): 114-22.

33-Associação Brasileira de Psiquiatria. Diretrizes Clínicas da Saúde Suplementar. Transtorno Obsessivo Compulsivo: Tratamento. 2011.

34- L, MN. **Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social.** Revista Brasileira de Psiquiatria • vol 33 • nº 3 • set2011 • 302.

35-Brasil. Ministério da saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esquizofrenia. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013.

36- Clinical practice guideline. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. PEDIATRICS Volume 128, Number 5, November 2011. Disponível em <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/10/14/peds.2011-2654.full.pdf+html>. Acesso em 28/04/2015.

37- Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. **Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.** ISSN 1983-7003 Ano VIII nº 23| março de 2014. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/brats23.pdf>. Acesso em 28/04/2015.

**Anexo I - Dimensões e Critérios para avaliação das intervenções farmacológicas na área de saúde mental.**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

### **Equipe de trabalho:**

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

**Revisão Técnica:** Angela Cristina Cesar Terzian, Helder Cássio de Oliveira, Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

**Redação:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

**Consulta técnica:** Angela Cristina Cesar Terzian, André H. Duailibi.

## Anexo I- Dimensões e Critérios para avaliação das intervenções farmacológicas na área de saúde mental.

Consenso de experts (Método Delphi)-Intervenções farmacológicas na área de saúde mental													
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
Transtorno Distímico	Antidepressivo tricíclico e tetracíclico (ADT)		Amitriptilina		ADT		Amitriptilina		ADT		Amitriptilina		
			Nortriptilina				Nortriptilina				Nortriptilina		
			Clomipramina				Clomipramina				Clomipramina		
			Imiprimina				Imiprimina				Imiprimina		
			Maprotilina				Maprotilina				Maprotilina		
			Mianserina				Mianserina				Mianserina		
	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		
			Paroxetina				Paroxetina				Paroxetina		
			Sertralina				Sertralina				Sertralina		
			Citalopram				Citalopram				Citalopram		
			Escitalopram				Escitalopram				Escitalopram		
			Fluvoxamina				Fluvoxamina				Fluvoxamina		
	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN)		Desvenlafaxina		ISRSN		Desvenlafaxina		ISRSN		Desvenlafaxina		
			Venlafaxina				Venlafaxina				Venlafaxina		
			Duloxetina				Duloxetina				Duloxetina		
	Inibidor seletivo da recaptação de dopamina (ISRD)		Bupropiona		ISRD		Bupropiona		ISRD		Bupropiona		
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
Transtorno Depressivo Maior	Antidepressivo tricíclico e tetracíclico (ADT)		Amitriptilina		ADT		Amitriptilina		ADT		Amitriptilina		
			Nortriptilina				Nortriptilina				Nortriptilina		
			Clomipramina				Clomipramina				Clomipramina		
			Imiprimina				Imiprimina				Imiprimina		
			Maprotilina				Maprotilina				Maprotilina		
			Mianserina				Mianserina				Mianserina		
	Inibidores		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		

	seletivos da recaptação da serotonina(ISRS)		Paroxetina			Paroxetina			Paroxetina				
			Sertralina			Sertralina			Sertralina				
			Citalopram			Citalopram			Citalopram				
			Escitalopram			Escitalopram			Escitalopram				
			Fluvoxamina			Fluvoxamina			Fluvoxamina				
		Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalin (ISRSN)	Desvenlafaxina	ISRSN		Desvenlafaxina	ISRSN		Desvenlafaxina				
			Venlafaxina			Venlafaxina			Venlafaxina				
			Duloxetina			Duloxetina			Duloxetina				
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Transtorno bipolar I- Fase aguda depressiva</b>	Antipsicóticos 2º		Amissulprida	Anticonvulsivante		Divalproato de sódio	Anticonvul sivante		Carbamazepina				
			Clozapina										
			Olanzapina										
			Quetiapina										
			Risperidona										
			Ziprasidona										
			Aripiprazol										
			Quetiapina LC										
	Estabilizador de humor		Carbonato de lítio	Terapia combinada		Quetiapina +ISRS	Terapia combinada		Carb.lítio + carbamazepina				
			Oxcarbamazepina			Carb. Lítio +lamotrigina			Quetiapina +lamotrigina				
	Anticonvulsivante		Lamotrigina			Divalproato de sódio + Lamotrigina			Carb. de lítio + divalproato de sódio			Carbamazepina+I SRS	
			Divalproato de sódio + ISRS										
			Olanzapina + ISRS										
	Terapia combinada		Carb. de lítio + divalproato de										

			sódio										
			Carb.Litio + Bupropiona										
			divalproato de sódio + Bupropiona										
	Outros:												
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Transtorno bipolar I – Fase: hipomania/ mania</b>	Antipsicótico		Quetiapina		Estabilizador de humor		Lítio,		Antipsicótico		Clorpromazina		
			Olanzapina								Clozapina		
			Risperidona								Aripiprazol		
			Aripiprazol										
	Estabilizador de humor		Carb. litio		Anticonvulsivante		Divalproato de sódio		Moduladores seletivos do receptor de estrogênio		Tamoxifeno		
			Oxcarbamazepina				Lamotrigina						
	Anticonvulsivante		Divalproato de sódio								Lítio ou divalproato de sódio + carbamazepina		
			Carb. Lítio+ olanzapina										
			Carb. Lítio +quetiapina								Lítio ou divalproato de sódio + haloperidol		
			Divalproato de sódio +quetiapina										
			Divalproato de sódio + olanzapina										

	Outros:																		
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações						
<b>Transtorno Bipolar I - Manutenção</b>	Antipsicóticos 2º geração		Amissulprida		Anticonvulsivante		Carbamazepina												
			Clozapina			Terapia combinada	Divalproato de sódio+ lítio												
			Olanzapina				Lítio +carbamazepina												
			Quetiapina				Lítio+ olanzapina												
			Risperidona				Divalproato de sódio +Olanzapina												
			Ziprasidona				Lítio +lamotrigina												
			Aripiprazol				Olanzapina +fluoxetina												
	Anticonvulsivante		Divalproato de sódio																
		Lamotrigina																	
		Carb. Lítio																	
		Oxcarbamazepina																	

			Lítio + aripipazol										
			Lítio + quetiapina										
			Lítio + risperidona										
			Divalproato de sódio + Aripipazol										
			Divalproato de sódio + quetiapina										
			Divalproato de sódio + risperidona										
		Outros:											
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Transtorno Bipolar II</b>	Antipsicótico		Amissulprida		Estabilizante do humor		Carb. Lítio		Antidepressivos (Qual _____)				
			Clozapina		Anticonvulsivante		Divalproato de sódio		Terapia combinada		Quetiapina+lamotrigina		
			Olanzapina				Lamotrigina				Triodotrinonina+N-acetilcistéina		
			Quetiapina										
			Risperidona										
			Ziprasidona										
			Aripiprazol		Terapia combinada		Divalproato de sódio + antidepressivo. Qual (_____)						

							-)						
			Quetiapina LC										
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)</b>	ISRS		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		ISRS		Fluoxetina		
			Paroxetina				Paroxetina				Paroxetina		
			Sertralina				Sertralina				Sertralina		
			Citalopram				Citalopram				Citalopram		
			Escitalopram				Escitalopram				Escitalopram		
			Fluvoxamina				Fluvoxamina				Fluvoxamina		
	ISRN		Venlafaxina		ISRN		Venlafaxina		ISRN		Venlafaxina		
			ADT				ADT				ADT		
			Amitriptilina				Clomipramina				Amitriptilina		
			Nortriptilina								Nortriptilina		
			Clomipramina								Clomipramina		
			Imiprimina								Imiprimina		
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Transtorno de Ansiedade Generalizada</b>	ISRS		Fluoxetina		ADT		Amitriptilina		ADT		Nortriptilina		
			Paroxetina				Nortriptilina				Clomipramina		
			Sertralina				Clomipramina				Amitriptilina		
			Citalopram			Benzodiazepínicos	Clonadizapam				Clonadizapam		
			Escitalopram				Diazepam				Diazepam		
			Fluvoxamina				Lorazepam				Lorazepam		
	ISRN		Duloxetina				Quetiapina		Benzodiazepínicos		Quetiapina		
			Venlafaxina				Outros:						
			Desvenlafaxina										

		Análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA)		Pregabalina				Pregabalina		
		Agonista parcial do receptor 5-HT1A da serotonina		Buspirona				Buspirona		

Outros:

Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
<b>Esquizofrenia</b>	Antipsicótico 1º geração		Clorpromazina		Antipsicótico 1º geração		Clorpromazina						
			Flufenazina				Flufenazina						
			Flupentixol				Flupentixol						
			Haloperidol				Haloperidol						
			Perazina				Perazina						

			Perfenazina				Perfenazina						
			Pimozida				Pimozida						
			Zuclopentixo				Zuclopentixo						
			<b>enantato de flufenazina (injetável)</b>				<b>enantato de flufenazina (injetável)</b>						
			Zuclopentixol (injetável)				Zuclopentixol (injetável)						
			<b>decanoato de haloperidol (injetável)</b>				<b>decanoato de haloperidol (injetável)</b>						
	Antipsicótico 2º geração		Amissulprida		Antipsicótico 2º geração		Amissulprida						
			Clozapina				Clozapina						
			Olanzapina				Olanzapina						
			Quetiapina				Quetiapina						
			Risperidona				Risperidona						
			Ziprasidona				Ziprasidona						
			Aripiprazol				Aripiprazol						
			<b>Paliperidona (injetável)</b>				<b>Paliperidona (injetável)</b>						
Outros:													
Agravos	Classe terapêutica de 1º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 1º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 2º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 2º linha	Nota (0 a 10)	Classe terapêutica de 3º linha	Nota (0 a 10)	Lista de drogas de 3º linha	Nota (0 a 10)	Justificativa/ Observações
Déficit de atenção/ hiperatividade	IRSDN		Metilfenidato		ADT		Amitriptilina						
							Nortriptilina						
							Clomipramina						

<b>de</b>	ISRN		Atomoxetina				Imiprimina			
	Outros:									

**Instruções de preenchimento- Planilha de experts**

Você deverá atribuir nota em escala de 0 a 10(onde 0 corresponde a exclusão ou sem importância e 10 a importância máxima) as classes terapêuticas e drogas utilizadas na primeira, segunda e terceira linha de tratamento de agravos da área **de saúde mental**.

Para pontuações inferiores a 7 deve ser informado as respectivas razões . As observações e comentários devem ser alocados na última coluna, identificada para este fim.  
O tópico“OUTROS” não é de preenchimento obrigatório.

## Sessão II

### **Uso de Metilfenidato no Tratamento do déficit de atenção/hiperatividade**

#### **1-Pergunta de avaliação**

O metilfenidato é mais eficaz e seguro para o tratamento do déficit de atenção/ hiperatividade em crianças e adolescentes do que outras drogas psicoestimulantes ou outras terapias não farmacológicas, com base na literatura médica especializada?

#### **2- Da tecnologia analisada**

##### **2.1-Descrição**

O metilfenidato é um agente do sistema nervoso central que atua sobre o sistema de excitação do tronco cerebral e córtex. Acredita-se que o mecanismo de ação terapêutico se dá por bloqueio da recaptação de noradrenalina e dopamina ao neurônio pré-sináptico, elevando, desta forma as concentrações destas monoaminas no espaço extraneuronal.<sup>1</sup>

##### **2.2-Indicação prevista em bula**

Este medicamento está indicado para tratamento de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e narcolepsia.<sup>2</sup>

##### **2.3-Contra-indicações:<sup>1</sup>**

O metilfenidato está contraindicado nas seguintes situações:

- ✓ angina de peito;
- ✓ arritmias cardíacas;
- ✓ história familiar ou diagnóstico da síndrome de Tourette;
- ✓ intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase;
- ✓ glaucoma;
- ✓ insuficiência cardíaca;
- ✓ hipersensibilidade a metilfenidato ou outros componentes do produto;
- ✓ hipertireoidismo ou tireotoxicose;
- ✓ acentuada agitação, ansiedade e tensão, uma vez que pode agravar os sintomas;
- ✓ tiques motores;
- ✓ enfarte do miocárdio recente;
- ✓ hipertensão grave.

##### **2.4-Efeitos adversos<sup>1</sup>**

Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso do metilfenidato são:

Cardiovascular: taquicardia (4,8%)

Dermatológicas: diaphoresis (5,1%)

Endócrino metabólico: diminuição de peso (6,5%)

Gastrintestinal: dor abdominal, diminuição do apetite, perda de apetite, náuseas, vômito, xerostomia.

Neurológicas: Tonturas, dor de cabeça; insônia.

Asiquiátrico: Ansiedade, depressão, irritabilidade.

### **Efeitos colaterais graves**

Cardiovascular: Infarto do miocárdio, fenômeno de Raynaud, morte súbita cardíaca.

Metabólica/Endócrino: Aumentou o crescimento do corpo

Gastrointestinais: obstrução gastrointestinal.

Hepática: alteração da função hepática.

Neurológicas: oclusão da artéria cerebral, hemorragia cerebral, acidente vascular cerebral, Aprênsão

Oftalmico: visão turva.

Psiquiatria: comportamento agressivo, mania, transtorno psicótico.

Reprodutiva: priapismo.

### **2.5-Precauções<sup>1</sup>**

O uso de metilfenidato exige precauções tais como:

#### **Referentes ao sistema cardiovascular:**

- Há relatos de morte súbita, em doses recomendadas, em crianças e adolescentes com anomalias cardíacas estruturais ou outros problemas cardíacos graves;
- Mortes súbitas, derrames e infartos do miocárdio têm sido relatados em doses habituais em adultos;
- Relatos de aumento da pressão arterial e freqüência cardíaca, podendo promover agravamento de comorbidades relacionadas e exigindo monitoramento.

- Pacientes que vão submeter-se a cirurgia devem interromper o uso do medicamento no dia do procedimento uma vez que este pode promover um aumento súbito da pressão arterial;

- Vasculopatia periférica (incluindo fenômeno de Raynaud) tem sido relatada; monitoramento recomendado e ajuste da dose ou a interrupção pode ser necessária.

#### **Referentes ao sistema endócrino:**

- O crescimento de pacientes pediátricos pode ser suprimido em decorrência do uso crônico do medicamento sendo necessário monitorização e em alguns casos a interrupção.

#### **Referente ao sistema neurológico:**

- Pode diminuir o limiar de apreensão; pode ser necessária a descontinuação.

#### **Referente ao sistema oftalmico:**

- Há relatos de distúrbios visuais, tais como visão turva.

#### **Referente a área de Psiquiatria:**

- Há relatos de potencialização de desordem psicótica preexistente.

- Pode induzir episódios maníacos / mistos em pacientes com transtorno bipolar preexistente.

- Novos sintomas psicóticos ou maníacos pode ocorrer nas doses recomendadas, exigindo em algumas situações a descontinuação.

- Comportamento agressivo e a hostilidade foram relatados.

#### **Referente a área reprodutiva:**

- Priapismo, às vezes necessitando de intervenção cirúrgica, tem sido relatada em pacientes pediátricos e adultos.

#### **Referente a uso concomitante:**

- Evitar o álcool durante o tratamento.

- É contraindicado o uso concomitante de inibidores da MAO, ou utilização no prazo de 14 dias de administração IMAO;

-É contraindicado uso concomitante de anestésicos halogenados; não tomar no dia da cirurgia.

### **3-Evidência**

As evidências apresentadas a seguir são provenientes de busca por revisões sistemáticas e meta-análise nas bases: PubMed, Cochrane. Foi consultado ainda a base de dados Micromedex(Drugdex) e Uptodate.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados nesta etapa encontram-se nos anexos A, B e C deste parecer.

Foi aplicada a ferramenta AMSTAR, por dois técnicos independentes, no sentido de avaliar a qualidade das revisões selecionadas para este trabalho.

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção deste parecer.<sup>3</sup>

#### **Hanwella R, Senanayake M, de Silva V(2011)<sup>4</sup>**

Esses autores conduziram uma metanálise cujo objetivo foi comparar a eficácia de metilfenidato com atomoxetina no tratamento de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Para tanto utilizou os seguintes desfechos: diferença média padronizada nos escores da Escala de Avaliação para Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (ADHD-IV) para o metilfenidato e atomoxetina e aceitabilidade do tratamento medida por todos taxa de abandono. Foram incluídos ensaios randomizados abertos e ensaios duplamente cegos.

Os resultados desta metanálise, separados por desfecho, foram:

**Desfecho principal** (Diferença média padronizada nos escores ADHD-IV para o metilfenidato e atomoxetina): meta-análise não encontrou uma diferença significativa na eficácia entre metilfenidato e atomoxetina quando normalizado diferença média (SMD) foi usada como uma medida do efeito do tamanho de 0,09 (IC de 95% -0.08-0.26) ( $Z = 1,06$ ,  $p = 0,29$ ).

**Taxa de resposta:** não houve diferença significativa nas taxas de resposta entre os dois medicamentos ( $RR = 0,93$  IC de 95% 0,76-1,14,  $p = 0,49$ ).

**Análise Sub grupo:** mostrou uma diferença média padronizada significativa favorecendo metilfenidato de liberação prolongada 0,32 (95% CI 0,12-0,53 ( $Z = 3,05$ ,  $p <0,002$ ). Metilfenidato de liberação imediata não foi superior ao atomoxetine SMD CI - 0,04 (95% -0.19-0.12) ( $Z = 0,46$ ,  $p = 0,64$ ).

A conclusão desse estudo foi que atomoxetine e metilfenidato têm eficácia comparável e igual aceitabilidade no tratamento do TDAH em crianças e adolescentes. No entanto metilfenidato de liberação prolongada é mais eficaz do que a atomoxetine e pode ser considerada como o tratamento de primeira linha de tratamento de ADHD em crianças e adolescentes.

O estudo aponta ainda que a interpretação de seus resultados requer cautela devido a limitações, tais como: os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade; muitos estudos foram abertos o que pode ter introduzido viés para o paciente e

investigador; número de estudos pequeno o que pode não detectar diferença entre os tratamentos estudados; tempo de seguimento curto(o maior estudo incluído durou apenas três semanas); a metanálise não incluiu literatura cinzenta, portanto com possibilidade de viés de publicação(teste de funil não realizado); pacientes com comorbidades foram excluídos na maioria dos estudos, indivíduos com tiques, história familiar de síndrome de Tourette e ansiedade, pois o uso de metilfenidato é contraindicada nestas condições. Isso pode ter excluído participantes que não têm resposta favorável ao metilfenidato. Ademais, vários recursos de desenho dos estudos teriam influenciado o resultado dos ensaios, incluindo não inclusão de escalas de avaliação de professores, o que teria sido uma desvantagem para o metilfenidato; as conclusões sobre o metilfenidato de liberação osmótica foram baseadas em análise de subgrupo por isso foram de confiabilidade questionável.

**Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG.(2013)<sup>5</sup>**

Esses autores conduziram uma revisão aonde a maioria dos estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo consideradas intervenções farmacológicas e não farmacológicas (por exemplo, comportamento formação para pais, professor ou criança; intervenções psicossociais; combinações desses itens).

O estudo apresentou os seguintes resultados conforme desfecho:

**Treinamento do comportamento dos pais (PBT):** 13 estudos foram agrupados para meta-análise e resultou em um tamanho de efeito moderado de  $SMD = -0,75$  (intervalo de confiança de 95%: -0,93 para -0,58) favorecendo a intervenção. A heterogeneidade entre os estudos foi mínima (teste  $Q$ ,  $P = 0,65$  e  $I^2 = 0,0\%$ ), embora do uso de diferentes medidas de resultado.

**Efeito de PBT em um ou mais sintomas nucleares de TDAH, hiperatividade, impulsividade ou falta de atenção:** Cinco ensaios (total  $n = 279$ ) foram agrupados para meta-análise para examinar o efeito de PBT sobre sintomas de TDAH e resultou em um tamanho de efeito moderado de  $SMD = -0,77$  (-1,21 para -0,34) a favor da intervenção. Registrhou-se heterogeneidade moderada (teste  $Q$ ,  $P = 0,04$  e  $I^2 = 60\%$ ). Assim foram examinados os resultados da meta-análise conjunta dos três estudos ( $n = 213$ ) com boa qualidade e os resultados mostraram  $SMD = -0,62$  (-1,01 para -0,23) a favor da intervenção, com a heterogeneidade mínima (teste  $Q$ ,  $P = 0,21$  e  $I^2 = 36\%$ ).

O maior benefício do PBT está associado com aumento do número de sessões freqüentadas pelos pais, sendo os benefícios sustentados ao longo de 6 meses, em comparação com as crianças de controle que mostram pouca melhora. Não foi registrado nenhuma vantagem significativa a qualquer programa PBT específico.

Desta forma a metanálise conclui que as intervenções PBT(classificada como consistente) reduzem comportamentos disruptivos, incluindo sintomas de TDAH em crianças pré-escolares e melhora as competências parentais.

**Competências parentais:** os resultados de 14 estudos bons ou regulares foram reunidas com um total  $n = 707$ , os resultados mostraram um tamanho de efeito moderado que favorece a intervenção e SMD = 0,55 (0,36-0,73) para as competências parentais com baixa heterogeneidade (teste Q,  $P = 0,18$  e  $I^2 = 25\%$ ). Para avaliar a estabilidade dos resultados, foram analisados os resultados combinados dos oito bons estudos ( $n = 424$ ). No que diz respeito o comportamento da criança, estes 8 estudos resultaram em um tamanho de efeito moderado de SMD = -0,68 (-0,88 a -0,47) com heterogeneidade mínima (teste Q,  $P = 0,92$  e  $I^2 = 0\%$ ). Para habilidades parentais, SMD = 0,49 (.30-0,68) com a heterogeneidade mínima (teste Q,  $P = 0,90$  e  $I^2 = 0\%$ ).

**Eficácia e Segurança de Psicoestimulante Intervenções para crianças pré-escolares com TDAH:** dos estudos selecionados, 6 foram classificados com boa ou razoável qualidade , tendo o maior ensaio clínico randomizado,  $n = 165$  em fase de titulação de crossover, e  $n = 114$  na fase RCT paralelo. Os outros estudos incluíram amostras variando em tamanho de  $n = 11$  a 44. Quase todos os estudos compararam o metilfenidato de libertação imediata com placebo. Todos os estudos registraram melhora nos comportamentos de TDAH, tais como desatenção, hiperatividade, impulsividade, em tratamento ativo. Relatou-se ainda que eventos adversos foram mais comuns e de maior intensidade em doses altas quando comparadas as baixas.

Quanto à força global de provas (SOE) a classificação do metilfenidato foi dada como baixa.

O estudo registrou ainda que crianças pré-escolares em uso de metilfenidato ficam vulneráveis a efeitos adversos, com altas taxas de irritabilidade e mau humor, e decréscimos em crescimento. Relata ainda que tais efeitos adversos são mais comuns nos pacientes com síndromes clínicas complexas que também, são menos propensos a se beneficiar com o uso do metilfenidato.

### **Intervenções eficácia das combinações de Treinamento de Comportamento de Pais e escola ou Dia cuidados de base para crianças pré-escolares com o comportamento disruptivo, Incluindo ADHD**

Cinco estudos foram selecionados, no entanto apenas 4 preencheram os requisitos de qualidade interna de forma satisfatória. Esses estudos avaliaram intervenções de vários componentes psicosociais e comportamentais para o transtorno de comportamento disruptivo em pré-escolares, não incluindo intervenções farmacológicas. A metanálise não foi possível uma vez que os resultados entre os estudos foram muito variáveis, principalmente no que tange a desenhos de estudo, seleção da amostra, intervenções e medidas de resultados.

Esse estudos constataram que presença parental em 5 ou mais sessões foi associada à melhora no comportamento da criança.

Como os resultados dos estudos foram conflitantes, as evidências quanto as combinações de intervenções casa e ficam comprometidas.

#### **4-Conclusões**

As evidências apontam que o déficit de atenção/hiperatividade pode ser tratado de forma eficaz com o treinamento do comportamento dos pais, em crianças pré escolares, sendo mais eficaz que metilfenidato.

Já no caso do tratamento do TDAH em crianças e adolescentes, embora os resultados apontem que atomoxetina e metilfenidato têm eficácia comparável e igual aceitabilidade, limitações nos estudos incluídos nas revisões comprometem tal resultado.

#### **5-Recomendação**

Pelo exposto e,

Essa equipe técnica **NÃO recomenda** a incorporação do metilfenidato na RESME.

## **6-Referências**

- 1-Micromedex Healthcare Series [internet]. Class, Contraindications, Serious Adverse Effects, Mecanismo de ação. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidenceexpert/ND\\_PR/evidenceexpert/CS/8B7E35/ND\\_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/23FAC8/ND\\_PG/evidenceexpert/ND\\_B/evidenceexpert/ND\\_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Methylphenidate+Hydrochloride&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#](http://www-micromedexsolutions-com.ez52.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/8B7E35/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/23FAC8/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Methylphenidate+Hydrochloride&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null#) Acesso em: 26/05/2015.
- 2-ANVISA. Bulário eletrônico. BulaRitalina. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8947712014&pIdAnexo=2250885](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8947712014&pIdAnexo=2250885). Acesso em: 26/05/2015.
- 3-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**– 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 4- Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2011 Nov 10;11:176. doi: 10.1186/1471-244X-11-176. PubMed PMID:22074258; PubMed Central PMCID: PMC3229459.
- 5-Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. Pediatrics. 2013 May;131(5):e1584-604. doi: 10.1542/peds.2012-0974. Epub 2013 Apr 1. Review. PubMed PMID: 23545375.

## **7-Anexos**

### **A-Estratégia de busca**

### **B-Lista de estudos excluídos**

### **C-Sistematização de estudos selecionados**

## **Conflito de interesse**

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

**Equipe de trabalho:** Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

**Consulta técnica:** Angela Cristina Cesar Terzian.

Anexo A- Estratégia de busca- Metilfenidato				
Descritores	Base	Nº de Estudos Encontrados	Nº de Estudos selecionados	Outros critérios usados na seleção
"Methylphenidate"[Mesh] AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]	Pubmed	4	1	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas com metanálise. Data da busca: 21/05/2015
((("Cognitive Therapy"[Mesh] OR "Psychotherapy"[Mesh]) AND "Methylphenidate"[Mesh]) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh] AND (systematic[sb] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2005/05/30"[PDat] : "2015/05/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]))	Pubmed-pesquisa 2	5	1	Últimos 5 anos; Artigo completo disponível gratuitamente; Somente revisões sistemáticas Data da busca: 26/05/2015 e 27/05/2015
methylphenidate AND efficacy AND tdah attention deficit disorder AND hyperactivity AND tag:(“systematic reviews”) AND mh:(“Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade” OR “Metilfenidato”) AND year:(“2006” OR “2009” OR “2011” OR “2012” OR “2007” OR “2010” OR “2005” OR “2013”)	BVS portal de evidência	5	0	Só revisões sistemáticas; Artigo completo disponível gratuitamente. Data da busca 21/05/2015.

Anexo B - Lista de excluídos- Metilfenidato		
Estudo	Motivo	Base
Van Emmerik-van Oortmerssen K, Crunelle CL, Carpenter PJ. [Substance use disorders and ADHD: an overview of recent Dutch research]. Tijdschr Psychiatr. 2013;55(11):861-6. Review. Dutch. PubMed PMID: 24242145.	Pico diferente	Pubmed
Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord. 2013 Oct;43(10):2435-41. doi: 10.1007/s10803-013-1793-z. Review. PubMed PMID: 23468071; PubMed Central PMCID: PMC3787525.	Pico diferente	Pubmed
Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Sep;48(9):884-93. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b26e9f. PubMed PMID: 19625978; PubMed Central PMCID: PMC3943246.	Pico diferente	Pubmed
<u>Salima Punja,<sup>1</sup> Liliane Zorzela,<sup>2</sup> Lisa Hartling,<sup>2</sup> Liana Urichuk,<sup>3</sup> and Sunita Vohra<sup>4</sup></u> Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy BMJ Open. 2013; 3(3): e002312 Published online 2013 Mar 15. doi: <a href="https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002312">10.1136/bmjopen-2012-002312</a>	Pico diferente	Cochrane
Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2011 Nov 10;11:176. doi: 10.1186/1471-244X-11-176. PubMed PMID: 22074258; PubMed Central PMCID: PMC3229459.	Duplicata	Cochrane
X Castells, JA Ramos-Quiroga, D Rigau, R Bosch CNS drugs, 2011 – Springer. The efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)	Pico diferente	Cochrane
<b>A Ghanizadeh, RD Freema.</b> <u>Efficacy and adverse effects of venlafaxine in children and adolescents with ADHD: a systematic review of non-controlled and controlled trials.</u> - Reviews on recent clinical 2013 - ingentaconnect.com	Pico diferente	Cochrane
Y LAN1, L-L ZHANG1 AND R LUO2. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: Comparative Efficacy of Traditional Chinese Medicine and Methylphenidate. The Journal of International Medical Research. 2009; 37: 939 – 948 [first published online as 37(3) 16]	Validade externa	Cochrane
Klein S, Ho V, Tazkarji B, Auten B. FPIN's clinical inquiries: Management of ADHD in preschool-aged children. Am Fam Physician. 2013 Sep 15;88(6):398-400. Review. PubMed PMID: 24134048.	Não é revisão sistemática	Pubmed-pesquisa 2

Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, Shaw M, Harpin V. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. <i>Eur J Pediatr.</i> 2013 Jul;172(7):895-906. doi: 10.1007/s00431-013-1969-8. Epub 2013 Feb 26. PubMed PMID: 23440479; PubMed Central PMCID: PMC3701791.	Não é revisão sistemática	Pubmed-pesquisa 2
Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. <i>Ital J Pediatr.</i> 2010 Dec 22;36(1):79. doi: 10.1186/1824-7288-36-79. Review. PubMed PMID: 21176172; PubMed Central PMCID: PMC3016271.	Não é revisão sistemática	Pubmed-pesquisa 2
Peadon E, Rhys-Jones B, Bower C, Elliott EJ. Systematic review of interventions for children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders. <i>BMC Pediatr.</i> 2009 May 25;9:35. doi: 10.1186/1471-2431-9-35. Review. PubMed PMID: 19463198; PubMed Central PMCID: PMC2698825.	Pico diferente	Pubmed-pesquisa 2

Anexo C – sistematização do estudo selecionado – Metilfenidato						
Estudo	Objetivo do estudo	Desfechos considerados	Comparador	Resultados	Conclusão	Observação
Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2011 Nov 10;11:176. doi: 10.1186/1471-244X-11-176. PubMed PMID: 22074258; PubMed Central PMCID: PMC3229459.	Comparar a eficácia de metilfenidato e atomoxetina no tratamento de TDAH.	Diferença média padronizada nos escores ADHRS-IV para o metilfenidato e atomoxetina e aceitabilidade medida por todos taxa de abandono.	Metilfenidato e atomoxetina	<p>Desfecho principal (Diferença média padronizada nos escores ADHRS-IV para o metilfenidato e atomoxetina): meta-análise não encontrou uma diferença significativa na eficácia entre metilfenidato e atomoxetina quando normalizado diferença média (SMD) foi usada como uma medida do efeito do tamanho de 0,09 (IC de 95% -0,08-0,26) (<math>Z = 1,06</math>, <math>p = 0,29</math>).</p> <p>Taxa de resposta: não houve diferença significativa nas taxas de resposta entre os dois medicamentos (<math>RR = 0,93</math> IC de 95% 0,76-1,14, <math>p = 0,49</math>).</p> <p><b>Análise Sub grupo:</b> mostrou uma diferença média padronizada significativa favorecendo OROS metilfenidato 0,32 (95% CI 0,12-0,53) (<math>Z = 3,05</math>, <math>p &lt;0,002</math>). Metilfenidato de libertação imediata não foi superior ao atomoxetine SMD CI -0,04 (95% -0,19-0,12) (<math>Z = 0,46</math>, <math>p = 0,64</math>).</p>	<p>Esta meta-análise mostra que em crianças e adolescentes com TDAH, o tratamento com metilfenidato não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado atomoxetina.</p> <p>Análise de subgrupo mostrou uma diferença média padronizada significativa favorecendo metilfenidato de liberação prolongada sobre atomoxetina. No entanto metilfenidato de libertação imediata não foi superior ao atomoxetine.</p> <p>Não houve diferença na aceitabilidade como medido por todos taxa de abandono de metilfenidato e atomoxetina.</p>	<p>O estudo apresentou qualidade moderada quando submetido a aplicação da ferramenta AMSTAR.</p> <p><b>Limitações:</b> Embora TDAH tenha altas taxas de comorbidade, indivíduos com tiques, história familiar de síndrome de Tourette e ansiedade foram excluídos na maioria dos estudos, pois o uso de metilfenidato é contra-indicada nestas condições. Isso pode ter excluído participantes que são pobres respondentes ao metilfenidato. As conclusões desta meta-análise tem que ser interpretados com cautela devido a várias limitações.</p>
Charach A, Carson P, Fox S, Ali MU, Beckett J, Lim CG. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a	Avaliar de forma comparativa a eficácia das intervenções	- Intervenções PBT; -competências parentais; - Efeito de	(1) PBT; (2) medicação psicoestimulante, especificamen	Cinquenta e cinco estudos foram examinados. Somente estudos examinando intervenções PBT poderiam ser agrupadas estatisticamente usando meta-análise. Oito "bons" estudos examinaram PBT, o	O PBT para mostrou alta SOE para melhorar o comportamento disruptivo criança, incluindo TDAH, em pré-	O estudo submetido a aplicação da ferramenta AMSTAR.

<p>comparative effectiveness review. Pediatrics. 2013 May;131(5):e1584-604. doi: 10.1542/peds.2012-0974. Epub 2013 Apr 1. Review. PubMed PMID: 23545375.</p>	<p>para pré-escolares em risco de déficit de atenção / hiperatividade (TDAH).</p>	<p>PBT em um ou mais sintomas nucleares de TDAH, hiperatividade, impulsividade ou falta de atenção.</p>	<p>te metilfenidato de libertação imediata; e (3) combinações de PBT e intervenções do professor ou sala de aula..</p>	<p>total <math>n = 424</math>; SOE foi alto para melhor comportamento criança, diferença média padronizada = -0,68 (95% intervalo de confiança: -0,88 para -0,47), com mínima heterogeneidade entre os estudos. Apenas um bom estudo avaliou o metilfenidato, o total <math>n = 114</math>; portanto, a SOE para metilfenidato foi baixa. Combinado casa e intervenções escola / creche mostraram resultados inconsistentes. A literatura relatou efeitos adversos para o metilfenidato, mas não para PBT.</p>	<p>escolares; relatórios adicionais são muito improvável que mude a conclusão de que a intervenção funciona. O metilfenidato tem baixa SOE para melhorar o comportamento disruptivo criança, incluindo TDAH, devido ao pequeno número de estudos de qualidade disponíveis. A terceira categoria de intervenções de vários componentes identificadas diversas intervenções casa e da escola, com resultados conflitantes; por conseguinte SOE foi insuficiente. Considerando a evidência disponível, o melhor tratamento de primeira escolha é PBT.</p>	
--	---	---	--	--	--	--

### **Sessão III**

Informações econômicas referentes a ampliação de CID 10 para dispensação de sertralina para tratamento de ansiedade via Portaria nº225/2004

Posologia padrão: 50mg/dia<sup>1</sup>

Preço por unidade: R\$0,10(média ponderada)<sup>2</sup>

Tratamento mensal por paciente: R\$3,00

#### **Referência**

1-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Assert. [Internet]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6220282013&pIdAnexo=1722569](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6220282013&pIdAnexo=1722569). Acesso em: 10/06/2015.

2-Ministério da Saúde. Banco de Preço em Saúde. Relatório geral. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acesso em: 10/06/2015.