

Clozapina na psicose associada à doença de Parkinson

Nº 218
Junho/2016



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da



CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	4
2.	A DOENÇA.....	6
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	6
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	12
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	28
6.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	38
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	38
9.	CONSULTA PÚBLICA	39
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	40
11.	DECISÃO	40
12.	REFERÊNCIAS	41



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Clozapina.

Indicação: Psicose associada à doença de Parkinson.

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS.

Contexto: Ao se delinear a revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de Parkinson (DP), observou-se a necessidade de garantir também o acesso ao tratamento com o antipsicótico clozapina, hoje disponível no SUS para o tratamento de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. A clozapina é um antipsicótico atípico, assim denominado por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, possibilitando o tratamento da psicose na DP, sem reduzir a função motora destes pacientes. No Brasil, possui registro e comercialização aprovados pela Anvisa para, dentre outras indicações, a psicose na DP[1]

Pergunta: A clozapina é eficaz e segura no tratamento da psicose associada à doença de Parkinson?

Evidências científicas: A maioria dos estudos selecionados tem graves problemas metodológicos, incluindo um pequeno número de participantes, avaliação contra medicamentos não considerados padrão-ouro ou comprovadamente ineficazes, como o caso da olanzapina, e delineamento aberto. A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança deste medicamento no tratamento de sintomas psicóticos associados à DP é baseada em dois estudos clínicos randomizados contra placebo, com tempo de seguimento relativamente curto. Todavia, poderia dar suporte à recomendação o fato de que essa situação clínica é um fator que influencia negativamente no desfecho da doença de base, com aumento da dependência, das hospitalizações em casas de saúde e da mortalidade, e ainda que não há alternativas com maior evidência de benefício e segurança.

Impacto orçamentário: A disponibilização da clozapina para a psicose associada à DP pode gerar um impacto orçamentário anual próximo de R\$ 3 milhões, com uma probabilidade de 100% de estar abaixo de R\$ 10 milhões. Ao longo de 3 anos de incorporação, o impacto total pode alcançar valores de R\$ 4.980.913,67 a R\$ 12.050.684,21.

Recomendação de incorporação em outros países: O NICE (Reino Unido) recomenda o uso da clozapina no tratamento de sintomas psicóticos em uma de suas diretrizes clínicas referentes à doença de Parkinson.



Recomendação da Conitec: A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

Consulta pública: Foram recebidas 4 contribuições de experiência ou opinião, enfatizando como efeitos positivos a melhora na qualidade de vida do paciente e de seus familiares, e apesar de não declarados efeitos negativos, foi também enfatizada a necessidade do controle hematológico laboartarial rígido.

Deliberação Final: Recomendar a incorporação da clozapina para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação n° 190/2016.

Decisão: Incorporar a clozapina para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saude, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria SCTIE-MS nº 22 publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) nº 106, de 06 de junho de 2016, pág. 45.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, cujas principais características motoras são a presença de bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tem a doença. No Brasil, estima-se que cerca de 200 mil pessoas sofram com o problema. Além dos achados motores uma série de manifestações não motoras podem estar presentes. Entre estas, sintomas psicóticos podem estar presentes à medida que a doença progride.

Os episódios psicóticos na DP estão frequentemente associados ao uso de medicamentos antiparkinsonianos, especialmente os anticolinérgicos. Além dos anticolinérgicos os inibidores da MAO, a amantadina e os agonistas dopaminérgicos podem ocasionar sintomas psicóticos na DP.

A frequência de sintomas psicóticos na DP varia entre 15% a 40%. Apresenta-se geralmente, na forma de ilusões ou alucinações visuais. Podem ocorrer também delírios, usualmente de conteúdo paranoide, com sensação de perigo iminente. Os sintomas psicóticos ocorrem mais frequentemente a medida que a doença progride e na presença de prejuízos cognitivos associados. Episódios de confusão e desorientação podem ocorrer concomitantemente. A presença de sintomas psicóticos na DP acarreta uma sobrecarga aos familiares e cuidadores e é causa de transferência precoce para casas de saúde e de aumento da mortalidade [2–6].

Sabe-se que fatores intrínsecos à própria doença participam também na gênese da psicose. Entre os diversos fatores intrínsecos que contribuem para o aparecimento e agravamento dos sintomas psicóticos estão: presença de prejuízo cognitivo; a idade avançada; presença de déficits visuais; presença de distúrbios do sono associados; presença de intercorrências clínicas associadas. Do ponto de vista anatomopatológico o aparecimento de sintomas psicóticos está relacionado com depósito de corpos de Lewy mais difusamente no sistema nervoso central, havendo especialmente envolvimento de áreas do lobo temporal e/ou occipital [5]. Acredita-se que deficiência cortical colinérgica possa também contribuir para aparecimento de sintomas psicóticos. Estas alterações associadas ao uso de medicamentos antiparkinsonianos criam, no cérebro, as condições para a emergência de sintomas psicóticos [4].



2.2. Tratamento recomendado

O tratamento dos sintomas psicóticos nos pacientes com DP é difícil e desafiador. A primeira estratégia terapêutica é identificar e tratar situações clínicas concomitantes que podem contribuir para o aparecimento dos mesmos, tais como quadros infecciosos, distúrbios hidroeletrólíticos, etc. Sempre que possível deve-se retirar e/ou reduzir medicamentos com ação anticolinérgica. Outros antiparkinsonianos tais como a amantadina, os inibidores da MAO, e os agonistas dopaminérgicos devem também quando possível e tolerável serem reduzidos e/ou retirados. Se os sintomas psicóticos forem graves e/ou persistentes o uso de antipsicóticos deve ser considerado [4,5,7,8].

O uso de antipsicóticos tradicionais, como haloperidol e clorpromazina, é contraindicado em pacientes com DP, devido ao risco de agravar os distúrbios motores pelo bloqueio dos receptores estriados D2. Antipsicóticos mais recentes possuem perfil farmacodinâmico diferente, com menos efeitos extrapiramidais, justificando estudos com esses agentes como alternativas em pacientes com DP. Agem em receptores dopaminérgicos límbicos (principalmente D3 e D4), sem bloqueio dos receptores estriados D2, resultando em menos sintomas motores na DP, sendo denominados atípicos por esta razão [5]. No entanto, mesmo alguns antipsicóticos de segunda geração que apresentam menor bloqueio dopaminérgico de receptores D2, tais como risperidona, olanzapina, ziprasidona e aripiprazol, podem exacerbar parkinsonismo oferecendo riscos na DP.

O tratamento dos sintomas psicóticos na DP é essencial, pois sabe-se que estão associados a maiores taxas de mortalidade, a piora do estado cognitivo e da qualidade de vida. Em decorrência da influência negativa dos mesmos no desfecho final da doença o tratamento precoce é recomendado, ou seja, tão logo sejam detectados o aparecimento de sintomas psicóticos [5]. A clozapina é um antipsicótico atípico, assim denominado por não possuir quase nenhum efeito extrapiramidal, possibilitando o tratamento da psicose na DP, sem reduzir a função motora destes pacientes. Ela permite que os pacientes permaneçam mais tempo sem necessidade de internações hospitalares ou institucionalizações. Além disso facilita o cuidado de pacientes nas casas de saúde, melhorando o bem-estar e a qualidade de vida do paciente e cuidadores [4,8].

Na doença de Parkinson, a indicação aprovada em bula para a clozapina inclui a necessidade do resultado insatisfatório do tratamento padrão, definido como a ausência do controle dos sintomas psicóticos ou o início da deterioração motora funcionalmente inaceitável ocorrida após as seguintes medidas[1]:

- Retirada da medicação anticolinérgica incluindo antidepressivos tricíclicos;



- Tentativa de redução da dose do medicamento antiparkinsoniano com efeito dopaminérgico.

Embora seu mecanismo de ação não seja conhecido, sabe-se que a clozapina se liga fracamente e transitoriamente aos receptores dopaminérgicos D2. Não induz catalepsia nem inibe a estereotipia apomorfina-induzida nos modelos animais, vista com os antipsicóticos tradicionais, o que explica sua baixa potência para produzir anormalidades dos movimentos, diferente dos antagonistas D2 da dopamina que se ligam fortemente a estes receptores, como o haloperidol. A clozapina também se liga aos receptores D1, D3 e D5 e tem alta afinidade pelos receptores D4, mas estas afinidades não estão bem explicadas. Ela também interage com receptores da histamina H1, com os receptores muscarínicos anticolinérgicos M1 e com os receptores da serotonina 5-HT2A, 5-HT2C, 5HT6, e 5-HT7 e com os adrenoreceptores alfa-1. Hipotensão postural, sedação e aumento do apetite podem refletir as ações em alguns destes receptores [9].

É bem absorvida após ingestão via oral. O metabolismo de primeira passagem reduz a sua biodisponibilidade em 60 a 70%. O alimento tem pouca influência na sua absorção. A meia-vida de eliminação é em média de 14 horas em condições estáveis, mas há bastante variação individual [9]. Ela é extensamente metabolizada pelo citocromo P450 hepático e excretada pela urina e fezes. O citocromo P450 1A2 é o principal responsável pelo seu metabolismo. Agentes que induzem o citocromo CYP1A2, como cigarro, aumentam o metabolismo da clozapina. Os tabagistas precisam duas vezes a dose dos não fumantes para alcançar os mesmos níveis sanguíneos. Agentes que inibem o CYP1A2 (teofilina, ciprofloxacina, por exemplo) diminuem o metabolismo da clozapina e podem produzir toxicidade clínica nas doses normais. O seu maior metabólito é a norclozapina que não mostrou nenhuma atividade terapêutica nos estudos realizados [9].

Ao se delinear a revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de Parkinson, observou-se a necessidade de garantir também o acesso ao tratamento com o antipsicótico clozapina, hoje disponível no SUS para o tratamento de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. Dessa forma, serão aqui apresentados dados e análises das evidências disponíveis sobre esse uso da clozapina, fornecidos pelo Grupo Elaborador responsável pela revisão do PCDT da doença de Parkinson. Adicionalmente, é também apresentada a estimativa de impacto orçamentário dessa ampliação de cobertura elaborada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: clozapina

Nome comercial: Leponex®, Pinazan®

Fabricante: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A; CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: A clozapina possui registro e comercialização aprovados pela Anvisa para[1]:

- **Esquizofrenia resistente ao tratamento:** pacientes com esquizofrenia que não respondem ou são intolerantes a outros antipsicóticos;
- **Risco de comportamento suicida recorrente:** pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, quando considerados sob risco de repetir o comportamento suicida, baseado no histórico e estado clínico recente;
- **Psicose durante a doença de Parkinson:** transtornos psicóticos ocorridos durante a doença de Parkinson, quando o tratamento padrão não obteve resultado satisfatório.

Indicação proposta pelo demandante: Psicose associada à DP que não responde à redução dos antiparkinsonianos.

Posologia e Forma de Administração: A dose inicial não deve exceder 12,5 mg/dia (metade do comprimido de 25 mg), administrada à noite. Os aumentos de dose subsequentes devem ser de 12,5 mg por vez, devendo ocorrer no máximo dois aumentos de dose em uma semana sem ultrapassar a dose de 50 mg, que também não deve ser alcançada até o final da segunda semana. A dosagem diária total deve ser administrada, preferencialmente, como dose única no período da noite [1].

Patente: Sem patente vigente.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) **
Comprimido com 25 mg de clozapina	R\$ 0,32	R\$ 0,67

*Preço praticado pelo Ministério da Saúde, em consulta ao registro no Banco de Preços, compra de março de 2015[10]. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) e isenção de ICMS.

Contraindicações: A clozapina é contraindicada em casos de[1]:



- Hipersensibilidade conhecida à clozapina ou a outros excipientes da formulação de clozapina comprimidos;
- Pacientes nos quais hemogramas regulares são contra-indicados;
- Pacientes com antecedentes de granulocitopenia/agranulocitose tóxica ou idiossincrática (com exceção de granulocitopenia/agranulocitose causadas por quimioterapia prévia);
- Transtornos hematopoiéticos;
- Epilepsia não controlada;
- Psicoses alcoólicas e tóxicas, intoxicação por drogas, afecções comatosas;
- Colapso circulatório e/ou depressão do SNC de qualquer origem;
- Transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo);
- Hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia; hepatopatia progressiva; insuficiência hepática;
- Íleo paralítico;
- Pacientes com transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo).
- Pacientes com hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva ou insuficiência hepática.

Precauções: A clozapina pode causar agranulocitose fatal em 1 a 2% dos pacientes expostos. Por esta razão, é obrigatória a realização de leucograma semanal nos pacientes que fazem uso deste medicamento, nos primeiros 6 meses de administração. O período de maior risco são os três primeiros meses de uso, devido à destruição de leucócitos ou suspensão seletiva completa da produção do precursor intermediário dos neutrófilos na medula óssea. É uma reação idiossincrática, portanto não relacionada à dose. Nos seis meses seguintes de uso, o controle do hemograma deve ser feito de 15/15 dias e, após, mensalmente enquanto durar o tratamento. Orienta-se fazer mais um hemograma um mês após a suspensão da clozapina [8,9,11,12]. Assim, antes do início do tratamento, uma avaliação clínica geral deve ser feita, incluindo exame físico, sinais vitais, peso e altura, hemograma completo [9].

A neutropenia grave é definida como contagem absoluta de neutrófilos menor do que $500/\text{mm}^3$, que pode levar a infecção e morte. Antes de iniciar o tratamento com clozapina, uma contagem basal deve ser de no mínimo $1.500/\text{mm}^3$ para a população geral e pelo menos de $1.000/\text{mm}^3$ para os pacientes com neutropenia étnica benigna documentada. Durante o tratamento as avaliações semanais deve ser realizadas e o paciente orientado a relatar



imediatamente sintomas consistentes com neutropenias ou infecções, quais sejam, febre, fraqueza, letargia, dor de garganta [1].

Durante o tratamento com clozapina pode ocorrer hipotensão postural, bradicardia, síncope e parada cardíaca. Assim, deve-se usar a clozapina com precaução nos pacientes com doença cardiovascular. O risco é maior no início do tratamento e se a dose é aumentada rapidamente. Por isso recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las lentamente [1].

Convulsões podem ocorrer e o evento adverso é dose-dependente. Recomenda-se usar com cuidado em pacientes com história de convulsões ou predisposição, como patologia do SNC ou abuso de álcool [1].

Miocardite fatal e miocardiopatia são eventos adversos raros. A suspeita acontece se sintomas de dor no peito, taquicardia, palpitações, dispneia, febre, hipotensão, sintomas parecidos com gripe ou alterações no ECG acontecem. Recomenda-se suspender o tratamento e fazer uma avaliação cardiológica. A retomada da clozapina não é aconselhada [1].

Efeitos adversos comuns que ocorrem em mais de 10% das vezes e que frequentemente interferem com a terapia incluem taquicardia (25%), sedação (39 a 46%), tonturas (19 a 27%), insônia (2 a 20%), sialorréia (31 a 48%), ganho de peso (4 a 31%), constipação (14 a 25%), náuseas e vômitos (3 a 17%) [1,3].

Efeitos adversos menos frequentes: hipotensão (9%), síncope (6%), cefaleia (7%), confusão (3%) [1]. A hipersensibilidade à clozapina contraindica seu uso [1].

A dose deve ser mantida baixa, menor do que 50 mg/dia com vigilância hematológica permanente. Embora seja possível que alguns pacientes se beneficiem com doses maiores que 100 mg/dia, pode haver piora dos sintomas extrapiramidais e estas doses não são recomendadas [2].

O *Food and Drug Administration* (FDA) fez modificações em setembro de 2015[13] nas orientações sobre as necessidades de monitorização, prescrição e dispensação da clozapina para os pacientes esquizofrênicos, com o objetivo de segurança permanente quanto ao conhecimento atualizado sobre a neutropenia grave que este medicamento pode causar e o risco de vida intrínseco. Sendo assim, há um programa em que todos os pacientes que usam a clozapina são registrados num cadastro único que facilita a monitorização e o manejo desta complicação. Neste programa, os parâmetros do controle da neutropenia e suspensão da clozapina baseiam-se em número absoluto de neutrófilos. Na população em geral, suspende-se o tratamento quando a neutropenia relacionada à clozapina apresentar número de células menor do que $1.000/\text{mm}^3$. Em casos de neutropenia étnica benigna esta interrupção pode ocorrer quando os neutrófilos baixarem de $500/\text{mm}^3$.



4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário da clozapina, para o tratamento da psicose associada à doença de Parkinson, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Busca por evidências

Para a busca de evidências, foram priorizadas as Revisões Sistemáticas e, sendo uma pergunta no campo de terapia, o delineamento adotado dos estudos primários foi, preferencialmente, o Ensaio Clínico Randomizado (ECR).

A busca preferencial por revisões sistemáticas está de acordo com as diretrizes de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [14]. Para tanto, além de bases de dados abrangentes (MEDLINE e EMBASE), foram consultadas fontes especializadas na divulgação desse tipo de estudo (*Cochrane Library* e o *Centre for Reviews and Dissemination*). A partir dos descritores e filtros específicos de cada base, foram elaboradas as estratégias de busca, as quais se encontram descritas com seus resultados no



Quadro 1.



QUADRO 1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E RESULTADOS

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"Parkinson Disease"[Mesh] AND "Clozapine"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Humans, English, Portuguese, Spanish	17	11 artigos Motivo exclusões: - 1 excluído por ser revisão não sistemática; - 2 por tratarem de discinesias e distúrbios do movimento na DP; - 1 por tratar de psicose em idosos; - 1 por ter número de participantes muito baixo, n=6; - 1 não foi localizado. 8 artigos coincidiram com a busca EMBASE.
Cochrane (via Bireme)	Parkinson disease and Psychosis – systematic review	33	Todos excluídos - 1 apenas relacionado ao tema, mas excluído por se tratar de protocolo para revisão e não a revisão propriamente dita.
Embase	'parkinson disease'/exp AND 'clozapine'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	73	8 artigos (todos coincidentes com a busca do PUBMED). Motivo exclusões: - 65 excluídos por tratarem de outras doenças, como depressão, esquizofrenia, ADHD, dor crônica, sialorréia, demência ou distúrbios do sono ou por tratarem de outros medicamentos como pimavanserina, risperidona, pramipexole, rotigotina, quetiapina, rivastigmina ou por não serem estudos clínicos randomizados ou revisões sistemáticas.



Resultados

A maioria dos estudos selecionados tem graves problemas metodológicos, incluindo um pequeno número de participantes, avaliação contra medicamentos não considerados padrão-ouro ou comprovadamente ineficazes, como o caso da olanzapina, e delineamento aberto. A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança deste medicamento no tratamento de sintomas psicóticos associados à DP é baseada em dois estudos clínicos randomizados contra placebo, com tempo de seguimento relativamente curto. Não é possível fazer afirmações sobre a segurança e a eficácia do tratamento em longo prazo, como seria desejável, sendo essa uma doença crônica. Os desfechos são avaliados de forma heterogênea, com diferentes escalas empregadas entre os estudos, e a relevância clínica das diferenças nos escores não está adequadamente explicitada.

A seguir, apresenta-se o resumo dos estudos selecionados com seus achados e suas respectivas limitações metodológicas (Quadro 2):



QUADRO 2. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS

Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
Pintor, L. ET al 2012[5]	<p>Estudo clínico randomizado prospectivo mono-cego, aberto, comparativo entre ziprasidona e clozapina para avaliar a eficácia e segurança.</p> <p>Tempo de seguimento: 4 semanas.</p> <p>n: 8 com Clozapina n: 8 com Ziprasidona</p> <p>Doses: Clozapina: 12,5 mg até 100 mg 1x/dia.</p> <p>Ziprasidona: 20 mg até máximo de 80 mg 1x/dia.</p> <p>Doses decididas pelo psiquiatra, conforme resposta dos sintomas a cada revisão, ou seja, a dose era aumentada na ausência de redução de escore na Avaliação de Sintomas Positivos (SAPS) em pelo menos 25% do esperado.</p> <p>Critérios exclusão baseados em efeitos adversos dos medicamentos: sem efeito</p>	<p>Exame psiquiátrico e neurológico no início e em 7, 14 e 30 dias.</p> <p>O <i>status</i> cognitivo e psiquiátrico foi avaliado pelos seguintes instrumentos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Exame Mini-Mental (MMSE)- Breve Escala de Classificação Psiquiátrica (BPRS) – 21 itens que variam de 1 (ausente) até 7 (extremamente grave) classifica a gravidade da psicose, com alguns itens excluídos para não confundir com os sinais de Parkinson.- Escala para Avaliação de Sintomas Positivos (SAPS) – escala com 35 itens de 0 (ausente) a 5 (grave).- Escala de Impressão Clínica Global (CGI-S) –avaliação global da psicose. <p>O <i>status</i> neurológico foi avaliado pelas seguintes escalas e classificações:</p> <ul style="list-style-type: none">- Escala de Avaliação da DP Unificada (UPDRS III): mede a progressão da DP durante o estudo.- Classificação de Hoehn-Yahr: estágios da doença DP- Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS): acessa as discinesias.- Escala de Schwab e England: mede as atividades da vida diárias.	<p>14 pacientes terminaram o estudo. n = 8 no grupo da Clozapina n= 6 no grupo da Ziprasidona (1 abandonou por não aderência ao tratamento dopaminérgico e outro por pneumonia pós-sonolência e aspiração).</p> <p>Ziprasidona mais efetiva x Clozapina na redução dos sintomas no final estudo – tamanho do efeito: SAPS: 1,36 x 0,36, respectivamente. BPRS: 1,7 x 0,53, respectivamente.</p> <p>Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na comparação da intensidade das mudanças em relação ao basal, nas visitas subsequentes em relação à DP e sintomas psicóticos.</p> <p>Ao longo do estudo, houve redução da intensidade dos sintomas psicóticos em ambos os grupos medido pelo SAPS, assim como pequena melhora nos níveis cognitivos medido pelo MMSE.</p> <p>Não houve piora nos sintomas motores medido pelo UPDRS III.</p> <p>Efeitos adversos: Sonolência mais comum –</p>	<p>Tamanho muito pequeno e tempo muito curto de seguimento; comparações com o basal mas não entre as intervenções; sem comparação com placebo ou padrão-ouro; estudo de fase II . Curto período de seguimento não permite avaliar efeitos adversos motores.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>terapêutico com a dose máxima permitida no estudo; piora da DP ou dos sintomas psicóticos. Efeitos adversos graves: neutropenia < 1500/mm³ ou leucopenia < 3000/mm³; febre >38°C; convulsões; palpitações, tonturas, síncope com QT > 500ms.</p>	<p>Avaliação dos efeitos dos medicamentos por relatos da intensidade e duração dos mesmos, além de controle de leucograma semanal.</p> <p>OBS: O tamanho do efeito para as variáveis que medem a presença e a intensidade dos sintomas psicóticos (SAPS e BPRS) ou a melhora global (CGI) foi calculado e o critério para o tamanho do efeito proposto pelo Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido foi o seguinte: tamanho de efeito pequeno para valor de 0,2, médio de 0,5 e grande para 0,8. Considerado que o valor de 0,5 é o corte abaixo do qual o benefício farmacológico não é clinicamente relevante.</p>	<p>Clozapina 75% e Ziprasidona 33%. Além de insônia, fadiga, prurido pernas e sialorréia. Clozapina: prurido pernas, tonturas, incontinência urinária, queda, edema maleolar. Sem alterações significativas no leucograma nas 4 semanas do estudo.</p>	
<p>Frieling, H. et al 2007[8]</p>	<p>Revisão estruturada e metanálise do tratamento padrão da psicose dopaminérgica na DP, através de ECRs de eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos.</p> <p>7 ECR comparativos foram incluídos.</p> <p>n= 419</p>	<p>Diferentes escalas foram usadas pelos diferentes estudos para avaliar desfechos clínicos e a ocorrência de eventos adversos. A maioria dos desfechos foi relatada como mudanças dos escores (basais x finais do estudo), o que faz valores positivos finais representarem piora dos sintomas.</p> <p>Apenas para o estudo I foi dada qualidade de escore A. Para os outros, qualidade B.</p>	<p># Comparação 1:</p> <p>Clozapina x Placebo – Estudos I e II – Focados nos períodos duplo-cegos. (The French Clozapine Parkinson Study, 1999 e The Parkinson Study Group, 1999) – pacientes no grupo da clozapina melhoraram significativamente a gravidade da psicose avaliada pela escala CGI x placebo (WMD: -1,1, CI. -1,24 a -0,97). O 2º estudo relatou melhora significativa dos sintomas psicóticos conforme escala BPRS (WMD: -6,70, CI: -</p>	<p>n por estudo baixo (de 31 a 87). Tempo de seguimento dos estudos é curto.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>Idade média: 71,4 anos</p> <p>- 2 ECRs – I e II: Clozapina dose baixa x Placebo Dose média de Clozapina I - 35,8 mg II- 24,7 mg Sem diferença significativa no risco relativo de abandono do estudo precocemente entre os grupos de clozapina ou placebo. (n=120, RR=0,61, IC: 0,27 a 1,36). Duração= 4 semanas</p> <p>- 1 ECR – III Clozapina x Quetiapina. n= 45, sendo que 5 deixaram o estudo precocemente, ficando 20 para cada grupo. Dose média Clozapina 26 mg/dia e de Quetiapina 91 mg/dia. Duração= 12 semanas.</p> <p>- 2 ECRs – IV e V Quetiapina x Placebo n= 89 Estudo IV - Dose média da quetiapina 169,1 mg</p>	<p>-CGI-S – escala da impressão clínica global da gravidade da psicose.</p> <p>-BPRS – Breve escala da classificação psiquiátrica.</p> <p>-PANSS – Sub-escore positivo da Escala da Síndrome da Esquizofrenia Negativa e Positiva.</p> <p>-Questionário de classificação própria das alucinações por um dos estudos.</p> <p>-UPDRS – escala de avaliação da piora da sintomatologia do Parkinson (escore total e escores motores e de atividades da vida diária (ADL) ou ainda uma escala de avaliação de Movimentos Involuntários Anormais – (AIMS).</p> <p>-MMSE – 6 estudos avaliaram o estado cognitivo dos participantes.</p> <p>-Efeitos adversos – relatados por 4 estudos.</p>	<p>7,45 a 5,95), favorecendo o grupo com clozapina. O 1º estudo mostrou o mesmo pelo sub-escore positivo da escala PANSS (WMD:- 4,80, CI:- 6,5 a - 3,10). Sem diferença entre os grupos no MMSE. Os escores UPDRS total e motor melhoraram significativamente com clozapina (UPDRS total: WMD: - 2,39, CI: - 3,58 a - 1,20; UPDRS motor: WMD: -1,74, CI - 2,57 a - 0,92).</p> <p># Comparação 2:</p> <p>Estudo III – (Morgante ET AL, 2004) Mono- cego, comparação da eficácia e segurança - Clozapina x Quetiapina - Sem diferença significativa entre os grupos em eficácia clínica após tratamento: (CGI: WMD: -0,20, CI: - 0,57 a 0,17; BPRS: WMD: 0,10, CI: - 1,00 a 1.20). Função motora (UPDRS motor: WMD: 2,70, CI: - 3,58 a 8,98; AIMS: WMD: - 0,60, CI: - 1,41 a 0,21). Sem diferença entre os grupos nos eventos adversos (RR: 0,40, CI: 0,09 a 1,83).</p> <p># Comparação 3:</p> <p>Estudos IV e V – Duplo-cegos -Quetiapina x Placebo – (Ondo ET AL, 2005) Rabey at AL</p>	<p>Estudos da Quetiapina</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>Estudo V – Dose média quetiapina de 123,3. Duração=12 semanas.</p> <p>- 2 ECRs – VI e VII Olanzapina x Placebo Duração=4 semanas.</p>		<p>2005)</p> <p>Ambos os estudos não relatam diferença em eficácia e segurança entre quetiapina e grupo placebo, mas não fornecem dados exatos.</p> <p># Comparação 4:</p> <p>Estudos VI e VII – Duplo-cegos -Olanzapina x Placebo – risco de abandonar estudo precocemente foi grande c/ olanzapina pelos efeitos adversos (RR: 7,18, CI: 1,76 a 29,24). Não houve diferença significativa em eficácia entre os grupos pela escala CGI (WMD: 0,13, CI: - 0,27 a 0,53). Pela escala BPRS, uma tendência clara em favor do placebo foi vista, mas apenas quando os sub-escores foram avaliados (BPRS total: WMD: 0,71, CI: -1,73 a 3,15; BPRS sub-escores positivo e negativo e alucinação: SMD: 0,18, CI: -0,01 a 0,36). Não houve diferença no MMSE. A olanzapina piorou de maneira significativa os sintomas de Parkinson (UPDRS total e motor e ADL: SMD: 0,59, CI: 0,40 a 0,78). A olanzapina não melhorou os sintomas psicóticos e piorou os sintomas da DP. Não deve ser usada.</p>	<p>com erros de desenho e n baixo. Não deve ser indicada antes que mais estudos sejam realizados, de acordo com os autores da metanálise.</p> <p>Tempo curto de observação (4 a 12 semanas).</p> <p>Os estudos mostram resposta temporárias aos tratamentos, mas não há remissão ou cura da psicose. Ou seja, mais estudos e pesquisas devem ser realizados no futuro.</p>
Merims, D. et al 2006[15]	Estudo clínico randomizado prospectivo, comparativo para	Desfechos avaliados por um neuro-psiquiatra de forma cega por escalas:	- Dois medicamentos igualmente eficazes. Clozapina com tendência a controlar melhor	OBS: Não incluído na metanálise.



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	<p>avaliar eficácia e segurança entre quetiapina x clozapina no tratamento da psicose na DP.</p> <p>n= 27</p> <p>Tempo: 22 semanas</p>	<p>- Impressão Clínica Global de Mudança (CGIG) e</p> <p>- Inventário Neuropsiquiátrico (NPI)</p>	<p>as alucinações x quetiapina (p= 0,097) e uma significativa vantagem em reduzir os delírios (p= 0,011).</p> <p>1 paciente no grupo da clozapina fez leucopenia.</p> <p>Nenhum dos medicamentos piorou a DP.</p>	
Morgante, L. et al 2004[6]	<p>Estudo clínico randomizado, aberto, com avaliador-cego, entre grupos paralelos, para comparar quetiapina x clozapina em eficácia e segurança no tratamento da DP em pacientes com psicose dopaminérgica.</p> <p>n: 23 clozapina n: 22 quetiapina</p> <p>20 em cada grupo completaram o tratamento.</p> <p>Tempo: 12 semanas.</p> <p>Dose de quetiapina final: 91±47 mg / dia VO, 1 a 2 x dia.</p> <p>Dose de clozapina final: 26±12 mg / dia, VO, 1 a 2x/dia.</p>	<p>Gravidade da psicose avaliada pelas escalas:</p> <p>- BPRS</p> <p>- CGI-S</p> <p>Condições motoras durante o estudo avaliado pela escala:</p> <p>- UPDRS III</p> <p>Discinesias avaliadas pela escala:</p> <p>- AIMS</p> <p>Tolerância:</p> <p>- Entrevista e exame médico</p> <p>Exames laboratoriais, ECG iniciais e finais.</p>	<p>Estado psicopatológico melhorou significativamente (p=<0,001) em ambos os grupos. Ou seja, os dois medicamentos foram igualmente eficazes no tratamento da psicose nos pacientes com DP.</p> <p>Incapacidades motoras não foram afetadas em ambos os grupos.</p> <p>No entanto, doses de quetiapina maiores que 100 mg/dia afetaram levemente a capacidade motora de 3 pacientes.</p> <p>Discinesias diminuíram significativamente (p< 0,05) em ambos os grupos.</p> <p>Efeitos adversos foram leves, transitórios e bem tolerados pelos pacientes.</p> <p>3 pacientes do grupo da clozapina não completaram o estudo (tonturas, hipotensão grave, sedação grave).</p> <p>2 pacientes do grupo da quetiapina não</p>	<p>Amostra pequena, de natureza não cega. Os avaliadores embora cegos, conheciam o desenho do estudo, o que pode ter causado o viés que possibilitou igual resultado em ambos os grupos. No entanto, este é o primeiro estudo “cabeça-cabeça” de quetiapina - clozapina no tratamento desta condição, mostrando efeitos iguais de ambos os medicamentos.</p> <p>OBS: Incluído na metanálise.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	Avaliados no início e após 2,4, 8 e 12 semanas por um psiquiatra e um neurologista.		completaram o estudo (sedação e estado confusional).	
Pollak, P. et al 2004[2]	<p>Estudo clínico randomizado, multicêntrico, placebo controlado, prospectivo para avaliar eficácia e segurança da clozapina no tratamento da psicose na DP.</p> <p>Composto de 3 períodos consecutivos duplo-cego, aberto e <i>washout</i>.</p> <p>4 semanas de avaliação comparativa paralela, randomizada, duplo-cega de clozapina e placebo seguida de 12 semanas com clozapina período aberto, mais 1 mês de observação após a descontinuação do medicamento.</p> <p>n= 60</p> <p>Dose média clozapina no final do período duplo-cego: 35,8 mg/dia.</p> <p>Avaliação psiquiátrica e neurológica periódicas.</p>	<p>Desfecho primário de eficácia avaliado pela escala: - CGI</p> <p>Desfecho secundário de eficácia avaliado por: - PANSS</p> <p>Desfechos de segurança avaliados por: - UPDRS - MMSE</p>	<p>CGI – escore médio de melhora para clozapina 1,8 (1,5) x 0,6 (1,1) placebo (p= 0,001). Melhora significativamente maior com a clozapina.</p> <p>- PANSS – Média de subescore positivo melhorou em 5,6 (3,9) para clozapina x 0,8 (2,8) para placebo (p< 0,0001). Melhora significativamente maior com a clozapina.</p> <p>No final do período aberto com clozapina, 25 pacientes recuperaram-se totalmente da psicose. Após 1 mês sem clozapina, 19 pacientes tiveram recidiva da psicose.</p> <p>- Não houve modificações significativas em nenhum dos grupos nas avaliações UPDRS e MMSE.</p> <p>- Sonolência foi mais frequente com clozapina do que com placebo.</p>	OBS: Não incluído na metanálise.



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
	Exame de sangue semanal. Exame clínico e sinais vitais diários no início e depois semanais.			
Factor, S.A. et al 2003[16]	<p>Estudo longitudinal 26 meses após o ECR PSYCLOPS que avaliou 59 pacientes com DP e psicose tratados com antipsicóticos.</p> <p>Objetivo: examinar o desfecho ao longo prazo e explorar os preditores de mortalidade, internação em casas de saúde, demência e persistência da psicose.</p> <p>Comparação dos pacientes c/psicose persistente x aqueles que resolveram a psicose.</p>	<p>4 desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Mortalidade- Internação em casas de saúde- Diagnóstico de demência- Persistência da psicose	<ul style="list-style-type: none">- 25% morreram- 42% internaram- 69% persistência da psicose- 68% tiveram a demência diagnosticada <p>Fatores de risco detectados com estudo:</p> <ul style="list-style-type: none">- Internação associada à paranoia e idade mais avançada.- Psicose persistente associada à idade mais precoce da DP e duração maior da doença.- Demência associada à início tardio da DP e escore inicial do MMSE baixo. <p>Nenhuma característica prediz a morte. Persistência ou não da psicose não tem efeito no desenvolvimento dos outros desfechos.</p>	<p>Amostra pequena. Estudo com mais tempo de duração importante para demonstrar resultado ao longo prazo.</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
Morgante, L. et al 2002[7]	<p>Estudo clínico randomizado, aberto, com avaliador-cego, comparativo para avaliar eficácia e segurança da quetiapina x clozapina na psicose dopaminérgica na DP. Relato preliminar.</p> <p>Tempo: 12 semanas</p> <p>n: 12 clozapina n: 11 quetiapina</p> <p>Doses: Clozapina: 6,25 mg a 50 mg/dia no máximo.</p> <p>Quetiapina: 25 mg a 200 mg/dia no máximo.</p> <p>Conforme resposta clínica e tolerância.</p> <p>Controles no início, 2^a, 4^a, 8^a e 12^a semana por um psiquiatra e um neurologista.</p>	<p>Desfechos: Avaliação da gravidade da psicose – escala BPRS CGI-S</p> <p>Progressão da DP: UPDRS-III</p> <p>Discinesias: AIMS</p> <p>Efeitos adversos: Em cada visita.</p> <p>ECG e testes laboratoriais - no início e final do estudo.</p> <p>Hemograma semanal no grupo da clozapina.</p>	<p>Escalas BPRS e CGI-S melhoraram significativamente em ambos os grupos ($p < 0,001$).</p> <p>Sem diferença entre os dois grupos em qualquer momento avaliado.</p> <p>Escala UPDRS-III – escore diminuiu significativamente ($p < 0,05$) no grupo da clozapina, enquanto quase não mudou no grupo da quetiapina.</p> <p>Em 3 pacientes no grupo da quetiapina c/ dose > 100 mg/dia houve uma leve piora do parkinsonismo.</p> <p>AIMS escore diminuiu significativamente ($p < 0,05$) nos dois grupos durante o estudo.</p> <p>2 pacientes no grupo da clozapina não completaram o estudo: 1 por hipotensão grave e outro por hipersedação.</p> <p>1 no grupo da quetiapina saiu por estado confusional.</p> <p>10 em cada grupo completaram o estudo.</p> <p>Os efeitos adversos foram leves e transitórios em ambos os grupos.</p>	<p>Comparativo não é adequado – há estudos mostrando que quetiapina não é eficaz nessa situação</p>



Estudo	Desenho	Intervenção/Desfechos	Resultados	Limitações do estudo
Factor, S.A. et al 2001[11]	<p>Estudo clínico aberto, prospectivo para relatar resultados de 12 semanas de extensão do PSYCLOPS – estudo de 4 semanas, multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego, no tratamento da psicose na DP.</p> <p>n= 60</p> <p>Esta extensão examina a eficácia e a segurança da clozapina no tratamento da psicose induzida pelos medicamentos na DP.</p> <p>n= 53 elegíveis para o estudo de extensão. Todos começaram com clozapina. 42 terminaram o estudo. Examinados a cada 4 semanas até a 12ª.</p> <p>Dose média da clozapina: 28,78 mg/dia.</p>	<p>Medidas padrão para psicose – estas escalas avaliam a gravidade dos sintomas da psicose de 0 (ausente - sem mudança) a 7 (muito grave-dramaticamente melhorado).</p> <ul style="list-style-type: none">-BPRS-CGI-S-CGI-C - Impressão Global Clínica de Mudança-CSAPS – Escala de acesso dos sintomas positivos. <p>Controle da DP:</p> <ul style="list-style-type: none">-UPDRS-Estágios de Hoehn e Yahr-Atividades da vida diária de Schwab e England	<p>Mudanças nas escalas BPRS, CGI-S, CGI-C: significativamente maiores ($p > 0,05$) no grupo placebo original do que no grupo clozapina.</p> <p>CGI-S, CGI-C, BPRS melhoraram no grupo placebo quando a semana 4 foi comparada com a semana 16 ($p < 0,003$) mas não no grupo da clozapina. A magnitude da melhora do grupo placebo original quando mudou para o tratamento ativo foi similar àquele do grupo da clozapina na parte duplo-cega do estudo.</p> <p>A melhora foi mantida em ambos os grupos até a 16ª semana.</p> <p>A clozapina não piorou os sintomas motores pela escala UPDRS.</p> <p>12 pacientes foram hospitalizados durante o estudo e 6 morreram. (causa mais comum foi pneumonia).</p> <p>Efeitos adversos mais comuns: sonolência, sialorréia, fadiga, hipotensão postural e confusão. 2 pacientes com leucopenia recuperaram.</p> <p>Dose baixa de clozapina foi eficaz em tratar a psicose na DP sem piorar os sintomas motores e a resposta se manteve por pelo menos 4 meses.</p>	



			Estes pacientes têm alto grau de morbidade e de mortalidade, o que se manteve apesar do tratamento com antipsicóticos.	
Goetz, C.G. et al 2000[17]	<p>Estudo clínico randomizado duplo-cego, comparativo, paralelo entre olanzapina e clozapina para avaliar segurança e eficácia no tratamento da psicose e função motora nos pacientes com DP e alucinações crônicas.</p> <p>n: 7 olanzapina n: 8 clozapina</p> <p>Doses: Clozapina: 6,25 a 50 mg/dia</p> <p>Olanzapina: 2,5 a 15 mg/dia</p> <p>Tempo: 2 meses</p> <p>Avaliações: iniciais e no 7º, 14º, 21º, 28º, 35º e 63º dia pelo mesmo avaliador cego.</p> <p>Ajustes na dose para diminuir as alucinações.</p> <p>Controles semanais de exame de sangue.</p>	<p>Desfecho primário com avaliação dos sintomas psicóticos pelos escores da escala: -SAPS, no último dia do estudo.</p> <p>Medidas de desfechos comportamentais secundários: - Alucinações Visuais item 9 da SAPS - BPRS</p> <p>Para avaliação do Parkinsonismo: - UPSRS – subescala motora e - ADL – atividades da atividade diária</p>	<p>Após 15 pacientes terem terminado o estudo, regras de segurança foram evocadas para suspensão do estudo por exacerbação da doença de Parkinson no pacientes tratados com olanzapina.</p> <p>Os escores motores do final do estudo da escala UPDRS aumentaram significativamente em relação aos basais e os escores comparativos entre os dois grupos diferiram significativamente ($p=0,004$).</p> <p>6 dos 7 pacientes do grupo da olanzapina completaram o estudo antes do final, pela deterioração do Parkinson;nenhum no grupo da clozapina piorou ($p=0,015$).</p> <p>- UPDRS escores motores no grupo da olanzapina (mudança média, 12,3;DP,11,5; $p=0,016$;ponto estimado 11,25;95% IC,2,5 a 23,5), enquanto houve modesta melhora no grupo da clozapina (mudança média, -6,0; DP, 8,2; $p=0,125$).</p> <p>Piora motora principal no grupo da olanzapina na marcha (mudança média, 3,3; DP, 2,0) e bradicinesia (mudança média, 6,9; DP, 6,5).</p> <p>clozapina melhorou significativamente as</p>	<p>Estudo foi finalizado sem violação do protocolo, mas incluiu menos pacientes do que o planejado porque critérios de suspensão foram acionados antes do fim do cadastro dos pacientes.</p> <p>Número muito pequeno da amostra.</p> <p>OBS: Excluído da metanálise porque os dados fornecidos não eram compatíveis para a metanálise.</p>



			<p>alucinações e o comportamento geral - SAPS: $p= 0,016$; ponto estimado= $-7,0$; 95% IC, $-11,0$ a $-2,0$; item específico de alucinações visuais do SAPS ($p= 0,13$) e BPRS ($= 0,031$).</p> <p>Enquanto a olanzapina não teve nenhum efeito sobre a psicose, estatisticamente significativo.</p> <p>Nas doses estudadas a olanzapina agravou o Parkinson em comparação com a clozapina e não deve ser regularmente usada nas alucinações da DP.</p>	
Ellis, T. Et AL 2000[3]	<p>Estudo clínico randomizado, duplo-cego, centro único, comparativo entre risperidona e clozapina para avaliar eficácia e segurança no tratamento da psicose em pacientes com DP.</p> <p>n: 5 risperidona n: 5 clozapina</p> <p>Tempo de seguimento: 3 meses.</p> <p>Doses: Clozapina: 12,5 mg 1x/dia à noite inicial. Dose média de $62,5 \pm 32,7$ mg/dia.</p> <p>Risperidona 0,5 mg/dia inicial. Dose média $1,2 \pm 0,3$ mg/dia.</p>	<p>- Desfecho primário: Avaliação da psicose pela escala BPRS – resposta ao tratamento medicamentoso como medida de eficácia.</p> <p>- Desfechos secundários: Avaliação da função motora pelos escores da UPDRS. Teste eletrofisiológico quantitativo do tremor.</p> <p>Leucograma 1x/semana.</p> <p>Avaliação dos efeitos adversos pelo leucograma, efeitos antimuscarínicos e convulsões.</p>	<p>6 terminaram o estudo –</p> <p>- Melhora média da BPRS similar entre os dois grupos ($p=0,23$). Houve melhora da psicose nos dois grupos, mas não houve diferença significativa entre eles.</p> <p>- Escore médio motor da UPDRS piorou para risperidona e melhorou para clozapina, sem diferença estatisticamente significativa.</p> <p>- Estudo mostrou que os medicamentos são seguros e bem tolerados. 1 paciente desenvolveu neutropenia com clozapina e a sua suspensão reverteu o efeito adverso. Risperidona sem efeito hematológico, mas piora dos efeitos extrapiramidais.</p>	<p>Amostra muito pequena para demonstrar diferenças estatisticamente significativas. Sem placebo. Estudo com poder pequeno.</p> <p>OBS: Excluído da metanálise por n muito pequeno.</p>



	<p>Suspensos se leucócitos < 3000 mm³. Avaliação inicial e na 2^a, 4^a, 8^a e 12^a semana com exames.</p>			
<p>THE PARKINSON STUDY GROUP, 1999[12]</p>	<p>Estudo clínico randomizado, multicêntrico, placebo controlado, duplo-cego, para avaliar Clozapina em dose baixas para tratamento de psicose induzida pelo tratamento na DP e avaliar seu efeito na função motora durante 14 meses.</p> <p>n= 60, 30 em cada grupo.</p> <p>Clozapina: doses de 6,25 mg 1x/dia até máximo de 50 mg 1x/dia.</p> <p>Pacientes vistos 1x semana. Doses ajustadas conforme resposta clínica e efeitos adversos.</p>	<p>Desfecho primário: Psicose: Escores da CGI-S – 0 a 7 em gravidade (0-sem sintomas/7-mais grave). SASP – 0 a 176 em gravidade (0-sem sintomas - a 176 mais grave). BPRS – 18 a 126 em gravidade (mais altos escores indicam psicose mais grave).</p> <p>Parkinson: Escores UPDRS II e III – 0 a 160 (gravidade da DP e disfunção motora. Sistema de estágio de Hoehn-Yahr (estágios da DP); Atividades da vida diária de Schwab e England (0-100, com mais baixos escores indicando maior disfunção); escores para o tremor da UPDRS tremor.</p> <p>Efeitos adversos e padrão de sono. Hemograma semanal</p>	<p>Dose média de Clozapina = 24,7 mg/dia. 54 pacientes terminaram o estudo, 3 descontinuações em cada grupo. Dois no grupo placebo pioraram sua doença psiquiátrica e 1 um teve pneumonia. No grupo da clozapina, 1 descontinuou por leucopenia, um por IAM e um por sedação.</p> <p>- Melhora estatisticamente significativa nas 3 escalas de medida de psicose da Clozapina x placebo: CGI-S – melhora -1,6±0,3 pontos x -0,5±0,2 (p< 0,001), respectivamente. BPRS – -9,3±1,5 x -2,6±1,3 (p= 0,002), respectivamente. BPRS-motor- -8,6±1,3 x -2,5±1,2 (0,003), respectivamente; SAPS – -11,8±2,0 x -3,8±1,9 (p= 0,01), respectivamente. MMSE- 0,0±0,5 x -0,1±0,4 (p=0,90).</p> <p>Na discussão do estudo os autores consideram a melhora da psicose clínica e estatisticamente significativa.</p> <p>A Clozapina melhorou o tremor da DP e não teve efeitos deletérios na gravidade da DP: UPDRS score total- -6,4±2,9 x -3,8±1,5 (p=0,36);</p>	<p>Estudo incluído na metanálise.</p>



			<p>UPDRS escore motor - $-3,6 \pm 1,9$ x $-1,8 \pm 1,2$ ($p=0,34$)</p> <p>UPDRS escore tremor - $-1,5 \pm 0,5$ x $-0,2 \pm 0,4$ ($p=0,02$)</p> <p>A clozapina foi suspensa em um paciente por leucopenia, que melhorou após a sua suspensão.</p> <p>A natureza e a frequência dos efeitos adversos foi similar no grupo da clozapina e no grupo placebo.</p> <p>No final do período de estudo duplo-cego de 4 semanas, foi oferecido tratamento com clozapina por 3 meses.</p> <p>N= 53 pacientes foram arrolados para esta fase de extensão aberta. Um paciente teve neutropenia, a clozapina foi suspensa e os níveis voltaram ao normal.</p> <p>6 pacientes morreram (3 estavam internados).</p> <p>Causas: bronquite, AVC, pneumonia, parada cardíaca, desconhecida, entre as causas). Nenhuma morte associada à neutropenia ou à clozapina.</p> <p>Alta taxa de morte relatada em pacientes com DP em casas de saúde.</p>	
--	--	--	--	--



5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A seguir, será apresentado o modelo de análise de impacto orçamentário elaborado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), assim como seus resultados.

Construção do Modelo

População

A população do modelo do impacto partiu da prevalência de psicose na população com doença de Parkinson atendida pelo SUS com medicamentos previstos no PCDT vigente de doença de Parkinson[18]. Para tanto, um modelo de previsão linear foi alimentado com dados obtidos das autorizações de procedimento ambulatorial (APAC) dos pacientes atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), com os códigos da CID-10 da doença de Parkinson (G20), durante os anos de 2011 a 2014, período no qual os dados apresentam um comportamento uniforme de crescimento linear (Figura 1).

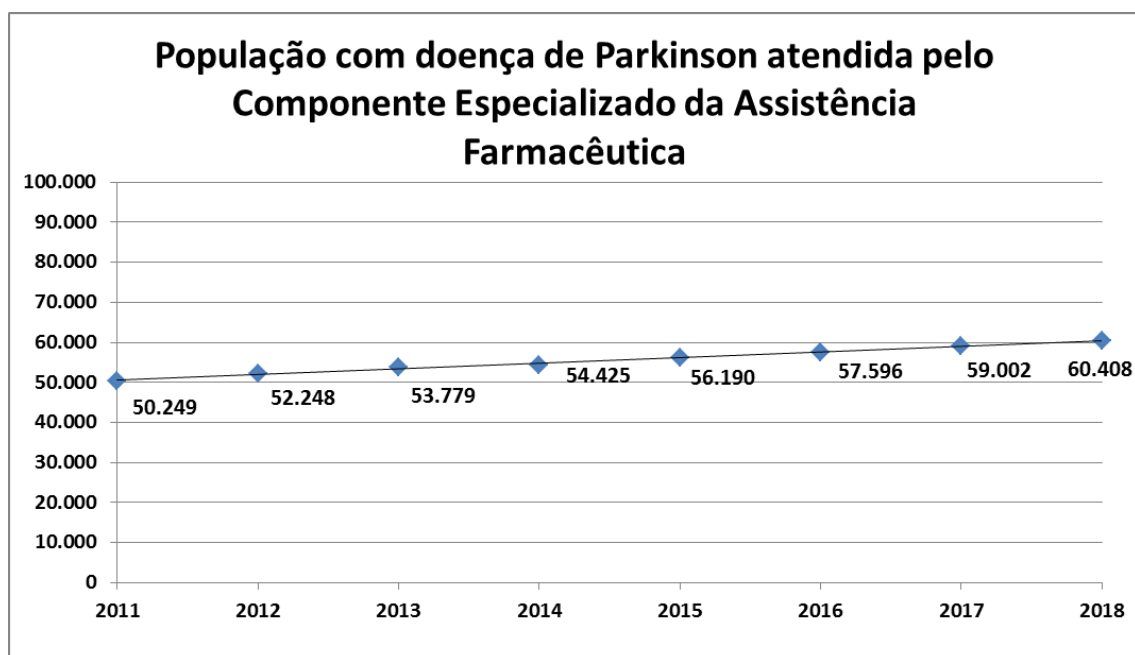


FIGURA 1. MODELO DE PREVISÃO LINEAR PARA ESTIMATIVA DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON ATENDIDOS PELO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

A partir dos relatos de Fénelon (2010)[19,20], foram obtidos dados de 6 estudos prospectivos que usaram definições conservadoras da prevalência de psicose na doença de Parkinson, ou seja, sem incluir sintomas psicóticos leves (Quadro 3). Tal estratégia foi adotada como *proxy* para caracterizar uma população que teria persistência dos sintomas psicóticos



mesmo após a redução de dose dos antiparkinsonianos. Com base nestes dados, a psicose teria uma prevalência média ponderada de 32,6%.

De acordo com a história natural desta condição, ao longo de até 4 anos de seguimento, mais de 80% dos pacientes continuam apresentando sintomas psicóticos [19]. Dessa forma, em virtude da alta persistência dos sintomas psicóticos, não foi considerada a taxa de descontinuação/abandono do tratamento para o horizonte desta análise.

Adicionalmente, à população elegível, foram ainda aplicadas taxas de difusão da tecnologia/recomendação, variando de 30 a 80%, dependendo do ano em análise.

QUADRO 3. ESTIMATIVAS DE PREVALÊNCIA DE SINTOMAS PSICÓTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

Estudo	Amostra (N)	Prevalência (n/N)
Sanchez-Ramos et al, 1996[21]	214	26%
Graham et al, 1997[22]	129	25%
Inzelberg et al, 1998[23]	121	37%
Paleacu et al, 2005[24]	276	32%
Papapetropoulos et al, 2008[25]	70	44%
Fénelon et al, 2010[20]	116	43%
Total (Média ponderada)	926	32,6%

Fonte: Fénelon et al, 2010[19,20]

Horizonte

A análise considerou o horizonte temporal de 3 anos, com todos os parâmetros estimados em valores correntes do ano de 2016, sem taxa de desconto.

Custos

A análise considerou os custos diretos incrementais na perspectiva do SUS. Sendo a doença de Parkinson uma linha de cuidado já estabelecida no SUS, foram incluídos apenas os custos adicionais com a aquisição de clozapina e exames laboratoriais de monitorização do seu uso, os quais não estão previstos no PCDT vigente da doença de Parkinson[18].

As doses de clozapina, os exames de monitorização e os valores de ressarcimento foram obtidos da literatura, de PCDT vigentes e de fontes oficiais do Ministério da Saúde (



Quadro 4). Apesar da orientação de doses menores, atualmente, o comércio brasileiro^a só possui disponível o comprimido de 25 mg. Portanto, a menor dose aqui considerada foi a de 12,5 mg, assumindo a possibilidade de fracionar o comprimido de 25 mg. Para os custos de exames laboratoriais, foi considerado que apenas 60% a 80% dos pacientes realizariam os procedimentos pelo SUS, conforme estimativas da população que dependente do sistema público [26,27].

QUADRO 4. VALORES UTILIZADOS NA CONSTRUÇÃO DOS CUSTOS DIRETOS DO TRATAMENTO DA PSICOSE NA DOENÇA DE PARKINSON

Procedimento	Custo	Fonte
Clozapina (por dose diária)		
12,5 mg	R\$ 0,16	SIASG, 2015[10]; The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6]
25,0 mg	R\$ 0,32	SIASG, 2015[10]; The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6]
37,5 mg	R\$ 0,48	SIASG, 2015[10]; The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6]
50,0 mg	R\$ 0,64	SIASG, 2015[10]; The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6]
Exames laboratoriais (por exame)		
Glicemia	R\$ 1,85	SIGTAP, 2016[28]; Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30].
Perfil lipídico	R\$ 12,38	SIGTAP, 2016[28]; Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30].
Hemograma completo	R\$ 4,11	SIGTAP, 2016[28]; Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]; Goldman, 2014[31].

Caso base

No caso base, foram adotados os valores esperados constantes e uma taxa de difusão da tecnologia progressiva de 30%, 60% e 80%, como pressuposto, conforme descrito no

^a ANVISA. CMED. Lista de preços de medicamentos. Acesso em: 21/02/2013. Disponível em: www.anvisa.gov.br



Quadro 5.



QUADRO 5. CASO BASE PARA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Variável	Valor			Fonte
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	
Prevalência de psicose associada à doença de Parkinson (%)	32,6	32,6	32,6	Fénelon et al, 2010[19,20]
Taxa de difusão da tecnologia (%)	30	60	80	Pressuposto
Dependência do SUS - exames laboratoriais (%)	70	70	70	The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6].
Dose diária de clozapina (mg)	25	25	25	Bahia, 2008[12]; Brasil 2011[13].
Hemograma completo, ano inicial (unidades por ano)	36	36	36	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]; Goldman, 2014[31].
Perfil lipídico, ano inicial (unidades por ano)	3	3	3	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Glicemia, ano inicial (unidades por ano)	3	3	3	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Hemograma completo, anos seguintes (unidades por ano)	12	12	12	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Perfil lipídico, anos seguintes (unidades por ano)	1	1	1	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Glicemia, anos seguintes (unidades por ano)	1	1	1	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Gasto com clozapina (anual)	R\$ 116,80	R\$ 58,40	R\$ 233,60	SIASG, 2015[10]
Gasto com exames laboratoriais, ano inicial (anual)	R\$ 190,65	R\$ 145,44	R\$ 190,65	SIGTAP, 2016[28]
Gasto com exames laboratoriais, anos seguintes (anual)	R\$ 63,55	R\$ 63,55	R\$ 63,55	SIGTAP, 2016[28]

Análise de sensibilidade

Com base nos valores esperados e suas variações mínimas e máximas, foram delineadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise de sensibilidade determinística foi realizada de forma univariada em um diagrama de tornado. Para a sensibilidade probabilística foi adotado um modelo de simulações de Monte Carlo com auxílio do software Microsoft Excel®.



Na sensibilidade probabilística, as variações foram ajustadas em distribuições segundo suas características e níveis de informação, de acordo com Briggs, 2011 [32], sendo consideradas adequadas às incertezas existentes (Figura 2).

Os valores de entrada, suas respectivas distribuições e fontes se encontram detalhadas no Quadro 6. Não foram adotadas distribuições dos valores de custos por serem elas dependentes das distribuições de consumo (exames e doses). Também não foram variadas as unidades necessárias da maioria dos exames (exceto para a quantidade de hemogramas no primeiro ano de tratamento), pois já estão bem estabelecidos nos PCDT do Ministério da Saúde vigentes.

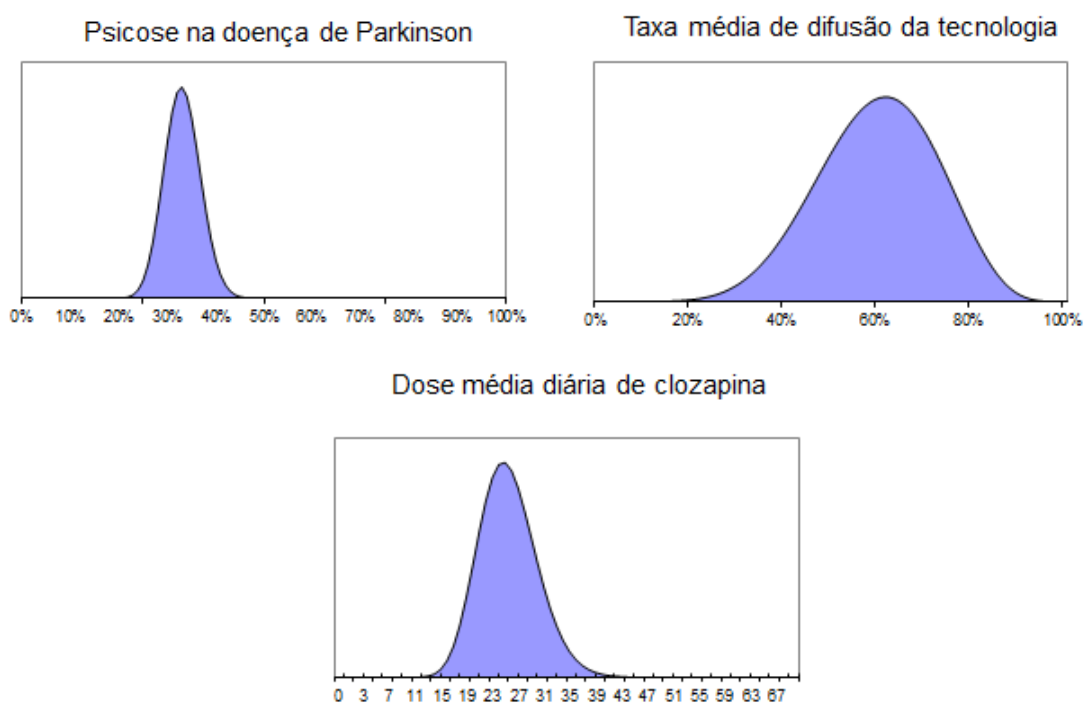


FIGURA 2. COMPORTAMENTO DAS PRINCIPAIS VARIÁVEIS DE ACORDO COM SEUS PARÂMETROS E DISTRIBUIÇÕES.



QUADRO 6. VARIÁVEIS UTILIZADAS NOS MODELOS DE ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Variável	Valor esperado	Mínimo	Máximo	Erro padrão	Distribuição	Fonte
Prevalência de psicose associada à doença de Parkinson (%)	32,6	20	60	3,7	<i>Beta</i>	Fénelon et al, 2010[19,20]
Taxa de difusão média da tecnologia (%)	60	30	80	12,8	<i>Beta</i>	Pressuposto
Dose diária de clozapina (mg)	25	12,5	50	4,49	<i>Gamma</i>	The Parkinson Study Group, 1999[12]; Morgante, 2004[6].
Dependência do SUS - exames laboratoriais (%)	70	60	80	Não se aplica	<i>Uniforme</i>	Bahia, 2008[12]; Brasil 2011[13].
Ano inicial, exames laboratoriais:						
Hemograma completo (unidades por ano)	36	25	36	Não se aplica	<i>Uniforme</i>	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]; Goldman, 2014[31].
Perfil lipídico (unidades por ano)	3	3	3	Não se aplica	Não se aplica	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Glicemia (unidades por ano)	3	3	3	Não se aplica	Não se aplica	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Anos seguintes , exames laboratoriais:						
Hemograma completo (unidades por ano)	12	12	12	Não se aplica	Não se aplica	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Perfil lipídico (unidades por ano)	1	1	1	Não se aplica	Não se aplica	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]
Glicemia (unidades por ano)	1	1	1	Não se aplica	Não se aplica	Brasil, 2014[29]; Brasil, 2013[30]



Resultados

No caso base, adotando os valores esperados constantes e uma taxa de absorção pelo SUS progressiva de 30%, 60% e 80% (



Quadro 5), foi estimada a população total de 37.940 indivíduos elegíveis ao tratamento com clozapina ao longo de 3 anos (Figura 3).

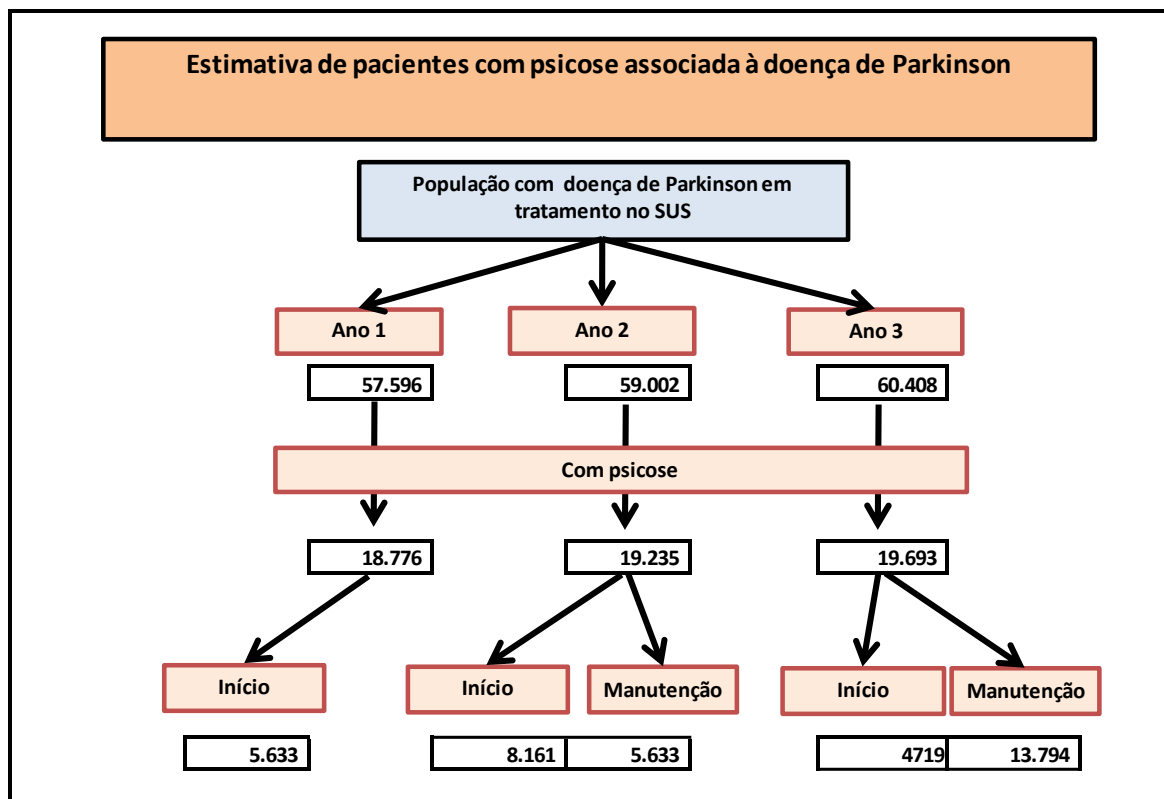


FIGURA 3. PROCESSO DE SELEÇÃO DA POPULAÇÃO A SER BENEFICIADA COM O USO DE CLOZAPINA NA PSICOSE ASSOCIADA À DOENÇA DE PARKINSON.

Para essa população, pode ser estimado um impacto orçamentário anual médio de **R\$ 2.588.751,50** e um total da ordem de **R\$ 7.766.254,51** ao longo de três anos (Quadro 7).

QUADRO 7. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CASO BASE NO HORIZONTE DE TRÊS ANOS

Fonte de impacto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total
Gasto com clozapina	R\$ 657.934,40	R\$ 1.611.139,20	R\$ 2.162.318,40	R\$ 4.431.392,00
Gasto com exames laboratoriais	R\$ 751.752,02	R\$ 1.339.710,26	R\$ 1.243.400,24	R\$ 3.334.862,51
Total	R\$ 1.409.686,42	R\$ 2.950.849,46	R\$ 3.405.718,64	R\$ 7.766.254,51

A análise de sensibilidade em tornado apresentou as influências das principais variáveis sobre o impacto orçamentário total, demonstrando robustez do modelo até um aproximadamente **R\$ 15 milhões**, de acordo com as incertezas assumidas (Figura 4).

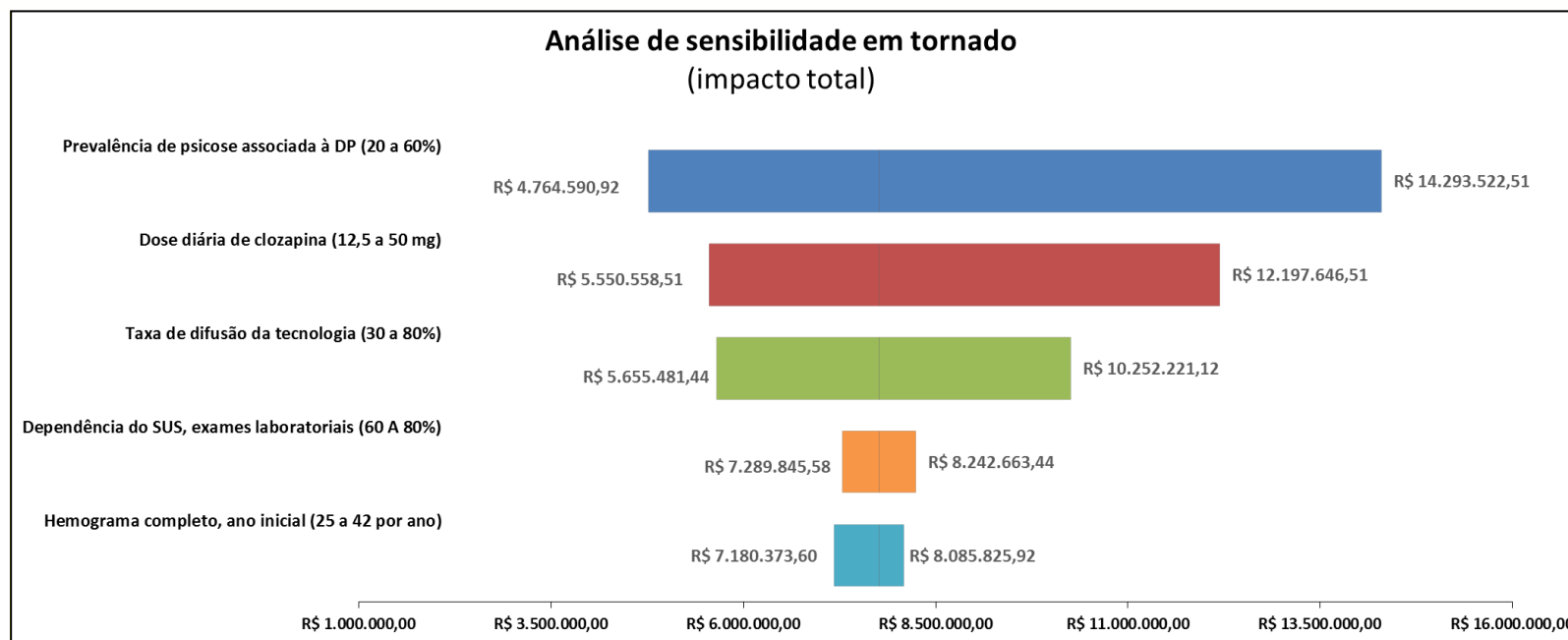


Figura 4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA DE UMA VIA

A partir das 1.000 simulações de Monte Carlo, o impacto médio obtido foi de **R\$ 1.914.630,80** (Intervalo de Credibilidade de 95% - ICr95%: R\$ 988.142,32 a R\$ 2.965.670,09), **R\$ 2.927.599,26** (ICr95%: R\$ 1.761.911,58 a R\$ 4.374.468,37) e **R\$ 3.295.175,99** (ICr95%: R\$ 2.083.763,20 a R\$ 4.810.614,57), respectivamente nos anos 1, 2 e 3. Demais estatísticas se encontram no Quadro 8.

O impacto total no horizonte dos 3 anos atingiu o valor de **R\$ 8.137.406,05** (ICr95%: R\$ 4.980.913,67 a R\$ 12.050.684,21). O perfil de distribuição das estimativas de impacto total, com uma considerável concentração em torno de **R\$ 8 milhões**, pode ser observado na **Figura 5**.



QUADRO 8. RESUMOS DOS RESULTADOS DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA DE MONTE CARLO

Estatística descritiva dos cenários									
Estatística	Ano 1			Ano 2			Ano 3		
	Clozapina	Exames	Total	Clozapina	Exames	Total	Clozapina	Exames	Total
Média	R\$ 978.167,94	R\$ 936.462,87	R\$ 1.914.630,80	R\$ 1.793.500,97	R\$ 1.134.098,29	R\$ 2.927.599,26	R\$ 2.229.712,35	R\$ 1.065.463,64	R\$ 3.295.175,99
Mediana	R\$ 957.701,60	R\$ 920.193,14	R\$ 1.888.879,25	R\$ 1.752.584,00	R\$ 1.125.946,56	R\$ 2.901.974,36	R\$ 2.167.048,80	R\$ 1.055.932,51	R\$ 3.236.060,35
Erro padrão	R\$ 9.340,62	R\$ 7.947,46	R\$ 15.755,81	R\$ 15.069,08	R\$ 7.026,92	R\$ 19.869,47	R\$ 16.923,00	R\$ 5.205,67	R\$ 19.711,56
Limiar de 2,5%	R\$ 456.385,78	R\$ 491.788,33	R\$ 988.142,32	R\$ 860.909,44	R\$ 726.040,35	R\$ 1.761.911,58	R\$ 1.096.490,66	R\$ 755.047,54	R\$ 2.083.763,20
Limiar de 97,5%	R\$ 1.685.590,44	R\$ 1.483.710,46	R\$ 2.965.670,09	R\$ 2.963.591,22	R\$ 1.600.353,63	R\$ 4.374.468,37	R\$ 3.591.691,98	R\$ 1.409.309,67	R\$ 4.810.614,57

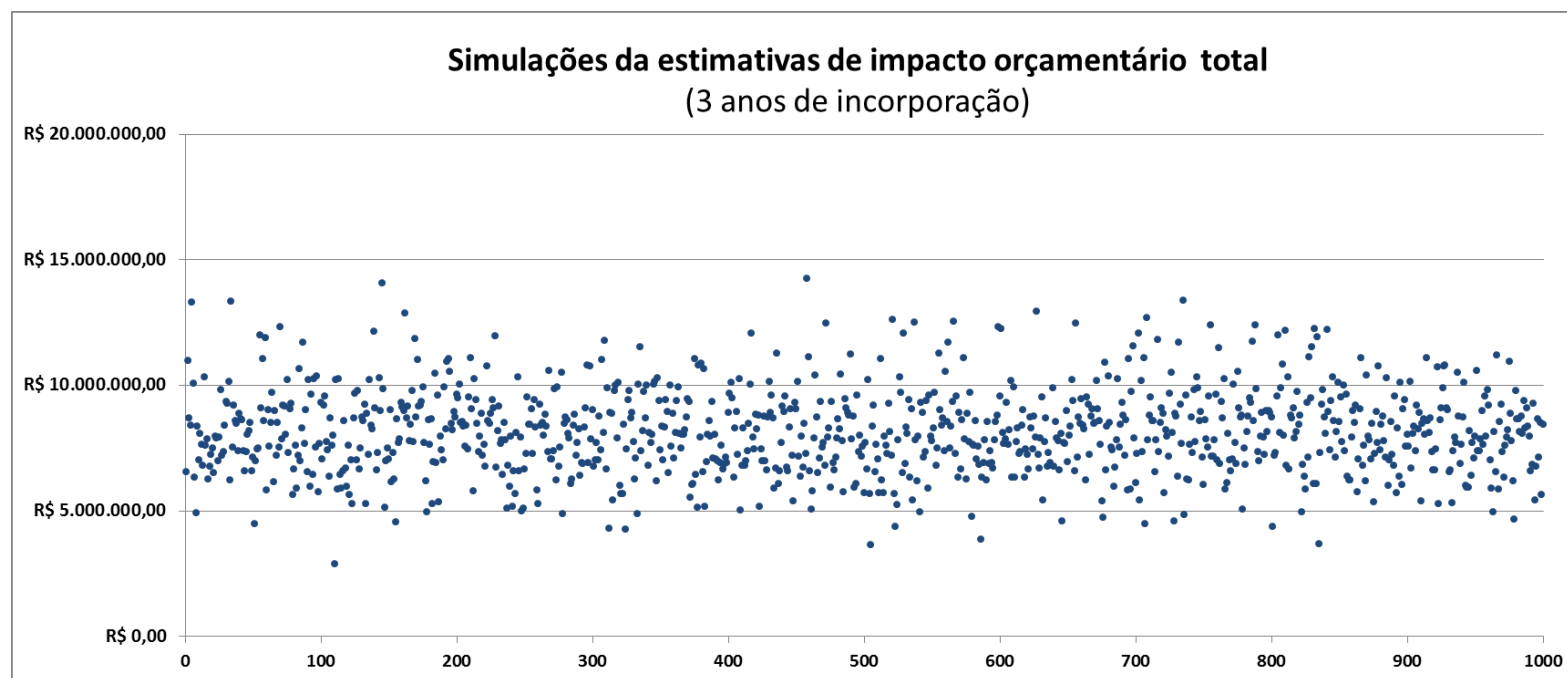


Figura 5. DISTRIBUIÇÃO Das estimativas De IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE ACORDO COM AS SIMULAÇÕES (N = 1.000)



As estimativas de impacto também foram tabuladas de acordo com sua frequência relativa, de onde se pode inferir a probabilidade das estimativas estarem dentro dos variados limiares de disposição a pagar. Neste contexto, adotando o valor de R\$ 10 milhões como um nível baixo de impacto orçamentário anual [33], a distribuição dos resultados apresenta 100% das estimativas nos anos 1, 2 e 3, dentro da disposição a pagar (Figura 6).

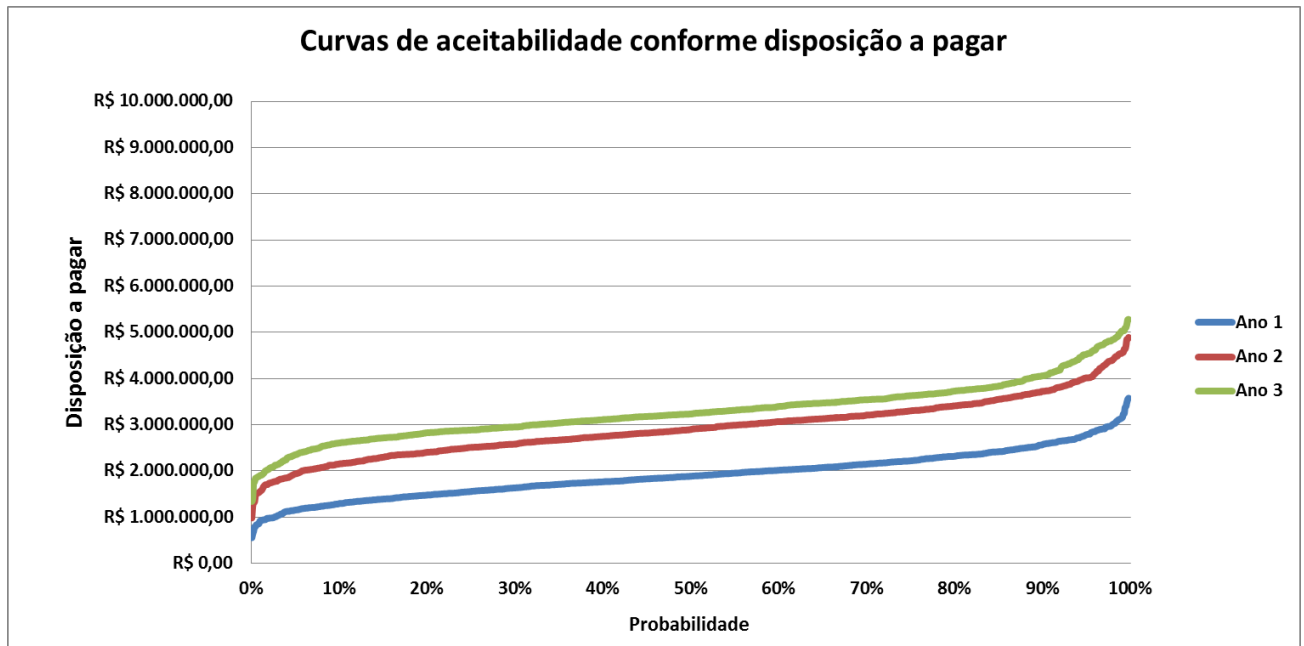


FIGURA 6. DISTRIBUIÇÃO DAS ESTIMATIVAS DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE ACORDO COM A DE DISPOSIÇÃO A PAGAR.



6. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O NICE (Reino Unido) recomenda o uso da clozapina no tratamento de sintomas psicóticos em uma de suas diretrizes clínicas referentes à doença de Parkinson (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg35>).

Não foram encontradas informações sobre a clozapina na doença de Parkinson nas agências e órgãos do Canadá (CADTH), Austrália (PBAC) e Escócia (SMC).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das limitações apresentadas pelas evidências, justifica-se a recomendação de uso terapêutico da clozapina em pacientes com psicose associada à doença de Parkinson que não respondem à redução dos antiparkinsonianos. Isso, pelo fato de que essa situação clínica é um fator que influencia negativamente o desfecho da doença de base, com aumento da dependência, das hospitalizações em casas de saúde e da mortalidade, e não há alternativas com maior evidência de benefício e segurança.

A ampliação de uso da clozapina em doentes com psicose associada à doença de Parkinson pode gerar um impacto orçamentário anual próximo de R\$ 3 milhões, com uma probabilidade de 100% de estar abaixo de R\$ 10 milhões. Ao longo de 3 anos de incorporação, o impacto total pode alcançar valores de R\$ 4.980.913,67 a R\$ 12.050.684,21.

A respectiva orientação de uso da clozapina deverá garantir o teste terapêutico por quatro semanas (baseando-se na duração de ensaios clínicos incluídos). Ao final do período, havendo resposta favorável na redução dos sintomas psicóticos e ausência de efeitos adversos relevantes, o tratamento pode ser continuado por período indeterminado, observando-se as recomendações de segurança.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC apreciaram a proposta na 44ª reunião ordinária, realizada nos dias 06 e 07 de abril de 2016, e consideraram que as evidências científicas sugerem que a clozapina é clinicamente eficaz para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, não acarreta agravamento dos sintomas motores na doença e melhora a qualidade



de vida dos pacientes. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS.

9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da CONITEC nº 218/2016 “ Clozapina na psicose associada à doença de Parkinson” foi colocado em consulta pública entre os dias 15/04/2016 e 04/05/2016. Não foram recebidas contribuições técnico-científicas, apenas 4 contribuições de experiência ou opinião, enfatizando como efeitos positivos a melhora na qualidade de vida do paciente e de seus familiares. Apesar de não declarados efeitos negativos, destacou-se a necessidade do rígido controle laboratorial hematológico.

Quanto à outros tratamentos, destacou-se a baixa efetividade da quetiapina, convergindo com a discussão sobre as evidências disponíveis em favor da escolha pela clozapina.

Com base na avaliação geral, pode-se inferir que a percepção das contribuições foram positivas em relação à recomendação preliminar sobre a incorporação da clozapina, não constando nenhuma discordância total ou parcial (Figura 7).

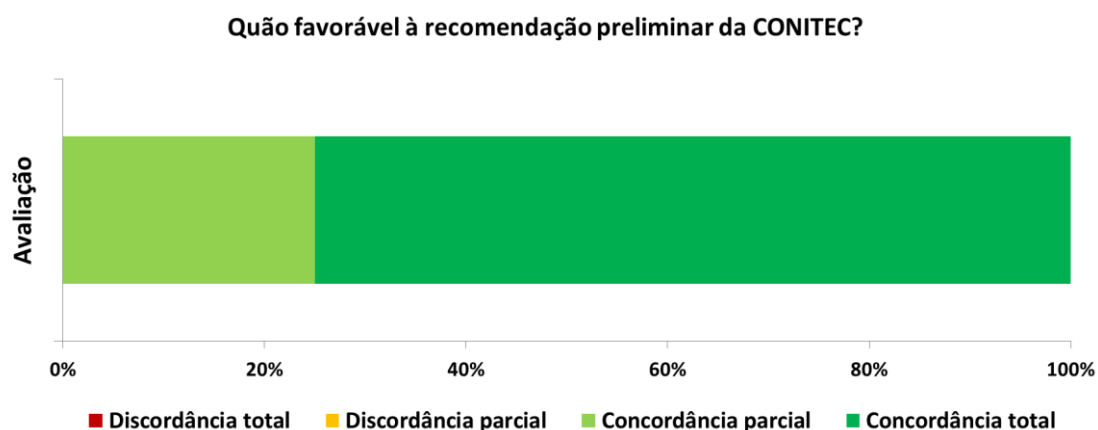


FIGURA 7. CONTRIBUIÇÕES EM RELAÇÃO À A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC apreciaram a proposta na 45ª reunião, realizada nos dias 04 e 05 de maio de 2016, e considerando que há evidências científicas que o medicamento é eficaz para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da clozapina para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 190/2016.

11. DECISÃO

PORTARIA nº 22, DE 31 DE MAIO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar a clozapina para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a clozapina para o tratamento de psicose relacionada à doença de Parkinson, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

PEDRO REGINALDO DOS SANTOS PRATA



12. REFERÊNCIAS

1. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A - LAFEPE. Clozapina. [Internet]. Bula do Profissional de Saúde. 2015. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/>
2. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 May;75(5):689–95.
3. Ellis T, Cudkowicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(3):364–9.
4. Cummings JL. Managing Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):801–3.
5. Pintor L, Valldeoriola F, Baillés E, Martí MJ, Muñoz A, Tolosa E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(2):61–6.
6. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(4):153–6.
7. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002 Sep;23 Suppl 2:S89–90.
8. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb;17(3):165–71.
9. Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia [Internet]. UpToDate. 2016. Available from: <http://www.uptodate.com>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Banco de Preços em Saúde. SIASG, registro de compra em 09/03/2015 [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 21]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps>



11. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K, Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord.* 2001 Jan;16(1):135–9.
12. The Parkinson Study Group. Low-Dose Clozapine for the Treatment of Drug-Induced Psychosis in Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 1999 Mar 11;340(10):757–63.
13. Food and Drug Administration. FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines [Internet]. FDA Drug Safety Communication. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 1-80 p.
15. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29(6):331–7.
16. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology.* 2003 Jun 10;60(11):1756–61.
17. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology.* 2000 Sep 26;55(6):789–94.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 228 - 10/05/2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Parkinson [Internet]. 2010. Available from: <http://www.conitec.gov.br>
19. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010 Feb 15;289(1-2):12–7.
20. Fénelon G, Soulas T, Zenasni F, de Langavant LC. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: A cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov Disord.* 2010 Apr 30;25(6):763–6.



21. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1996 Dec;53(12):1265–8.
22. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ. Hallucinoses in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Oct;63(4):434–40.
23. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1998 Apr;64(4):533–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9576549>
24. Paleacu D, Schechtman E, Inzelberg R. Association between family history of dementia and hallucinations in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1712–5.
25. Papapetropoulos S, Katzen H, Schrag A, Singer C, Scanlon BK, Nation D, et al. A questionnaire-based (UM-PDHQ) study of hallucinations in Parkinson's disease. *BMC Neurol*. 2008;8:21.
26. Bahia L. As contradições entre o SUS universal e as transferências de recursos públicos para os planos e seguros privados de saúde. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2008 Oct;13(5):1385–97. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000500002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Mais saúde : direito de todos: 2008-2011. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 138 p.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 21]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.203, de 4 de novembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Transtorno Esquizoafetivo [Internet]. 2014. Available from: <http://www.conitec.gov.br>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia [Internet]. 2013. Available from: <http://www.conitec.gov.br>
31. Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease.



Curr Treat Options Neurol. 2014 Mar;16(3):281.

32. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2011. 256 p.
33. Zimmermann IR, de Oliveira, Eduardo Freire Vidal ÁT, Santos, Vania Cristina Canuto Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. Rev Eletrônica Gestão Saúde. 2015;6(Supl. 4):3043–65.