



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE

**ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – CFT

Parecer Técnico nº 29

Reavaliação dos medicamentos dispensados em caráter especial pelo Estado do Rio Grande do Sul, para construção da Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS)

Tioridazina

O **Programa de Medicamentos Especiais** compõem um grupo de medicamentos para o tratamento de doenças de prevalência no Estado, não contempladas nos programas de saúde do Ministério da Saúde - MS. Sua aquisição e dispensação são de responsabilidade da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul - SES/RS. O fornecimento destes medicamentos está normatizado pela Portaria/SES/RS nº 670/2010 (DOE Republicada em 31/12/2010).

Como a publicação é de 2010, verifica-se a necessidade de revisão deste elenco, com base no perfil e nas necessidades atuais da população do Estado, visando maior racionalidade e eficiência administrativa, com o objetivo de aumentar o acesso aos medicamentos essenciais.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/RS elaborou um método técnico-científico de avaliação deste elenco, com o intuito de construir a Relação Estadual de Medicamentos (REME-RS) com os medicamentos considerados essenciais no Estado do Rio Grande do Sul. A partir deste método, medicamentos que constam na referida Portaria são reavaliados em relação à legislação recente, com intuito de verificar se os medicamentos constam na RENAME 2020 e se são fornecidos por programas de medicamentos atuais. Também é verificado se já existe Protocolo Clínico estabelecido pelo MS para a linha de cuidado em que o medicamento estaria inserido e/ou se o medicamento já foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) - em caso negativo, é realizada revisão da literatura para avaliar a evidência científica atual do medicamento para a indicação clínica em questão. Resultando em evidência favorável, será formulado o Protocolo Clínico para esta indicação terapêutica. Em caso de evidência desfavorável é elaborado o presente parecer técnico científico, para avaliação de exclusão do medicamento da REME. O fluxo de avaliação destes dados consta no Anexo 1 deste documento. Para contextualizar, neste parecer técnico leva-se em consideração também o histórico da demanda do medicamento na SES/RS, a possibilidade atual de compra e seu custo comparado às alternativas terapêuticas.

Após o preenchimento das etapas citadas acima, concluiu-se que o medicamento abaixo deve ser avaliado pela CFT em relação à sua manutenção na REME, conforme descrito a seguir:

Parecer	Tioridazina 100 mg comprimido
RENAME 2020	Não
Registro ANVISA	Sim
Indicação	Transtornos psicóticos
PCDT/MS ou outra publicação/MS	<p>A tioridazina não está contemplada nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.</p> <p>Os PCDT publicados que recomendam o uso de medicamentos antipsicóticos (como PCDT Esquizofrenia; PCDT Transtorno Esquizoafetivo; PCDT Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo; e PCDT Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I) não incluem a tioridazina.</p> <p>Há uma publicação do MS da “Ficha técnica sobre medicamentos – Tioridazina para o tratamento da esquizofrenia (atualizado em 22/07/2016)”, que ratifica o PCDT de Esquizofrenia (publicado em 2013), e reforça que o fármaco não apresentou vantagens em relação aos demais, motivo pelo qual não foi incluído.</p>
Medicamento incluído no PCDT/MS?	Não
CID-10 contemplados no PCDT/MS	<p><u>Esquizofrenia:</u> F20.0 Esquizofrenia paranoide F20.1 Esquizofrenia hebefrênica F20.2 Esquizofrenia catatônica F20.3 Esquizofrenia indiferenciada F20.4 Depressão pós-esquizofrênica F20.5 Esquizofrenia residual F20.6 Esquizofrenia simples F20.8 Outras esquizofrenias</p> <p><u>Transtorno Esquizoafetivo:</u> F25.0 Transtorno Esquizoafetivo do tipo maníaco F25.1 Transtorno Esquizoafetivo do tipo depressivo F25.2 Transtorno Esquizoafetivo do tipo misto</p> <p><u>Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I</u> F31.1 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos F31.3 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado F31.4 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos F31.5 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto F31.7 Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão</p> <p><u>Comportamento Agressivo no Transtorno de Espectro do Autismo</u> F84.0 Autismo infantil F84.1 Autismo atípico F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância F84.5 Síndrome de Asperger F84.8 Outros transtornos invasivos do desenvolvimento</p>

Medicamentos de mesma classe farmacológica disponíveis no SUS	Classe farmacológica: Antipsicóticos (ATC N05A)		
	Tioridazina: Fenotiazina com estrutura piperidina (ATC N05A - C02)		
	Tabela 1. Medicamentos da classe dos antipsicóticos (ATC N05A) disponíveis no SUS		
	ATC	Medicamento e apresentação	Componente da AF
	N05A- A: Fenotiazina com cadeia lateral alifática		
	N05A-A01	- cloridrato de clorpromazina 5 mg/mL sol injetável - cloridrato de clorpromazina 40 mg/mL sol oral - cloridrato de clorpromazina 25 mg e 100 mg comprimido	CBAF
	N05A- D: Derivados da butirofenona		
	N05A-D01	- haloperidol (decanoato) 50 mg/mL sol injetável - haloperidol 5 mg/mL sol injetável - haloperidol 2 mg/mL sol oral - haloperidol 1 mg e 5 mg comprimido	CBAF
	N05A- E: Derivados de indol		
	N05A-E04	- cloridrato de ziprasidona 40 mg e 80 mg cápsula	CEAF - Esquizofrenia - Transtorno Esquizoafetivo
	N05A- H: Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas		
	N05A-H02	- clozapina 25 mg e 100 mg comprimidos	CEAF - Esquizofrenia - Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I - Transtorno Esquizoafetivo - Doença de Parkinson
	N05A-H03	- olanzapina 5 mg e 10 mg comprimidos	CEAF - Esquizofrenia - Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I - Transtorno Esquizoafetivo
	N05A-H04	- quetiapina (hemifumarato) 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg comprimidos	CEAF - Esquizofrenia - Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I - Transtorno Esquizoafetivo
N05A - N: Lítio			
N05A-N01	- carbonato de lítio 300 mg comprimido	CBAF	
N05A- X: Outros antipsicóticos			
N05A-X08	- risperidona 1 mg/mL sol oral - risperidona 1 mg, 2 mg e 3 mg comprimidos	CEAF - Comportamento Agressivo no Transtorno de Espectro do Autismo - Esquizofrenia - Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I - Transtorno Esquizoafetivo	
Medicamento já avaliado pela CONITEC para esta indicação?	Tioridazina já foi avaliada para uso no tratamento de esquizofrenia, segundo Ficha Técnica sobre medicamentos – Tioridazina para o tratamento da esquizofrenia, de 2016. Segundo a ficha técnica, a tioridazina não apresentou vantagens em relação aos demais antipsicóticos, motivo pelo qual não foi incluído no PCDT para tratamento de Esquizofrenia. Além disso, tioridazina não está incluso nos PCDT de Transtorno Esquizoafetivo; Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo; Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.		

<p>Demanda geral de antipsicóticos na SES</p>	<p>A demanda atual (número de pacientes) da tioridazina e de outros antipsicóticos disponibilizados no âmbito da SES, com suas respectivas concentrações, segue abaixo:</p> <p>Tabela 2. Demanda atual de medicamentos antipsicóticos no âmbito da SES (número de pacientes)</p> <table border="1" data-bbox="327 436 1380 1187"> <thead> <tr> <th rowspan="2">MEDICAMENTO</th> <th colspan="2">ADMINISTRATIVO</th> <th colspan="2">JUDICIAL</th> </tr> <tr> <th>Pacientes</th> <th>%</th> <th>Pacientes</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Risperidona 2mg comprimido</td> <td>13.211</td> <td>18,53</td> <td>1.949</td> <td>14,46</td> </tr> <tr> <td>Olanzapina 10 mg comprimido</td> <td>10.211</td> <td>14,32</td> <td>1.332</td> <td>9,88</td> </tr> <tr> <td>Quetiapina 100 mg comprimido</td> <td>9.200</td> <td>12,90</td> <td>2.132</td> <td>15,82</td> </tr> <tr> <td>Risperidona 1 mg comprimido</td> <td>7.408</td> <td>10,39</td> <td>1.815</td> <td>13,47</td> </tr> <tr> <td>Olanzapina 5 mg comprimido</td> <td>7.210</td> <td>10,11</td> <td>986</td> <td>7,32</td> </tr> <tr> <td>Quetiapina 25 mg comprimido</td> <td>6.925</td> <td>9,71</td> <td>2.177</td> <td>16,15</td> </tr> <tr> <td>Clozapina 100 mg comprimido</td> <td>6.682</td> <td>9,37</td> <td>709</td> <td>5,26</td> </tr> <tr> <td>Risperidona 3mg comprimido</td> <td>3.166</td> <td>4,44</td> <td>518</td> <td>3,84</td> </tr> <tr> <td>Quetiapina 200mg comprimido</td> <td>2.685</td> <td>3,77</td> <td>626</td> <td>4,64</td> </tr> <tr> <td>Risperidona 1mg/ml sol.oral fr.30ml</td> <td>1.280</td> <td>1,79</td> <td>517</td> <td>3,84</td> </tr> <tr> <td>Clozapina 25 mg comprimido</td> <td>1.137</td> <td>1,59</td> <td>170</td> <td>1,26</td> </tr> <tr> <td>Ziprasidona 80 mg cápsula</td> <td>1.116</td> <td>1,56</td> <td>225</td> <td>1,67</td> </tr> <tr> <td>Ziprasidona 40 mg cápsula</td> <td>546</td> <td>0,77</td> <td>137</td> <td>1,02</td> </tr> <tr> <td>Quetiapina 300 mg comprimido</td> <td>430</td> <td>0,60</td> <td>131</td> <td>0,97</td> </tr> <tr> <td>Tioridazina 100 mg comprimido</td> <td>107</td> <td>0,15</td> <td>54</td> <td>0,40</td> </tr> <tr> <td>TOTAL</td> <td>71.314</td> <td></td> <td>13.478</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	MEDICAMENTO	ADMINISTRATIVO		JUDICIAL		Pacientes	%	Pacientes	%	Risperidona 2mg comprimido	13.211	18,53	1.949	14,46	Olanzapina 10 mg comprimido	10.211	14,32	1.332	9,88	Quetiapina 100 mg comprimido	9.200	12,90	2.132	15,82	Risperidona 1 mg comprimido	7.408	10,39	1.815	13,47	Olanzapina 5 mg comprimido	7.210	10,11	986	7,32	Quetiapina 25 mg comprimido	6.925	9,71	2.177	16,15	Clozapina 100 mg comprimido	6.682	9,37	709	5,26	Risperidona 3mg comprimido	3.166	4,44	518	3,84	Quetiapina 200mg comprimido	2.685	3,77	626	4,64	Risperidona 1mg/ml sol.oral fr.30ml	1.280	1,79	517	3,84	Clozapina 25 mg comprimido	1.137	1,59	170	1,26	Ziprasidona 80 mg cápsula	1.116	1,56	225	1,67	Ziprasidona 40 mg cápsula	546	0,77	137	1,02	Quetiapina 300 mg comprimido	430	0,60	131	0,97	Tioridazina 100 mg comprimido	107	0,15	54	0,40	TOTAL	71.314		13.478	
MEDICAMENTO	ADMINISTRATIVO		JUDICIAL																																																																																							
	Pacientes	%	Pacientes	%																																																																																						
Risperidona 2mg comprimido	13.211	18,53	1.949	14,46																																																																																						
Olanzapina 10 mg comprimido	10.211	14,32	1.332	9,88																																																																																						
Quetiapina 100 mg comprimido	9.200	12,90	2.132	15,82																																																																																						
Risperidona 1 mg comprimido	7.408	10,39	1.815	13,47																																																																																						
Olanzapina 5 mg comprimido	7.210	10,11	986	7,32																																																																																						
Quetiapina 25 mg comprimido	6.925	9,71	2.177	16,15																																																																																						
Clozapina 100 mg comprimido	6.682	9,37	709	5,26																																																																																						
Risperidona 3mg comprimido	3.166	4,44	518	3,84																																																																																						
Quetiapina 200mg comprimido	2.685	3,77	626	4,64																																																																																						
Risperidona 1mg/ml sol.oral fr.30ml	1.280	1,79	517	3,84																																																																																						
Clozapina 25 mg comprimido	1.137	1,59	170	1,26																																																																																						
Ziprasidona 80 mg cápsula	1.116	1,56	225	1,67																																																																																						
Ziprasidona 40 mg cápsula	546	0,77	137	1,02																																																																																						
Quetiapina 300 mg comprimido	430	0,60	131	0,97																																																																																						
Tioridazina 100 mg comprimido	107	0,15	54	0,40																																																																																						
TOTAL	71.314		13.478																																																																																							
<p>Histórico de demanda de anos anteriores</p>	<p>Tabela 3. Demanda histórica da tioridazina 100 mg entre 2016 e 2020 (número de pacientes)</p> <table border="1" data-bbox="327 1310 1380 1534"> <thead> <tr> <th>Ano</th> <th>ADMINISTRATIVO</th> <th>JUDICIAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2016</td> <td>143</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>142</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>105</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>106</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>115</td> <td>55</td> </tr> </tbody> </table>	Ano	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL	2016	143	64	2017	142	66	2018	105	60	2019	106	56	2020	115	55																																																																							
Ano	ADMINISTRATIVO	JUDICIAL																																																																																								
2016	143	64																																																																																								
2017	142	66																																																																																								
2018	105	60																																																																																								
2019	106	56																																																																																								
2020	115	55																																																																																								
<p>Situação de compra atual</p>	<p>Medicamento adquirido atualmente pela SES – ARP vigente.</p>																																																																																									

Custo

Foram avaliados os custos médios dos antipsicóticos disponíveis no SUS conforme registro de compra por pregão dos últimos 12 meses (04/10/2020 a 04/10/2021) no Banco de Preços em Saúde.

Para fins de comparação, foram calculados os custos de um mês de tratamento em dose-alvo ou manutenção, conforme recomendado no PCDT de Esquizofrenia. Para os medicamentos não contemplados neste PCDT (carbonato de lítio e tioridazina), foram consideradas as doses de manutenção recomendadas em bula.

Tabela 4. Custo médio de um mês de tratamento com antipsicóticos disponíveis no SUS, em ordem crescente.

Medicamento	Custo unitário (em Reais)	Dose alvo/ manutenção	Custo / mês
Risperidona 3 mg comprimido	0,1419	6 mg/ dia	8,51
Risperidona 2 mg comprimido	0,109	6 mg/ dia	9,81
Haloperidol 5 mg comprimido	0,1898	10 mg/dia	11,39
Risperidona 1 mg comprimido	0,0883	6 mg/ dia	15,89
Haloperidol 2 mg/mL sol oral	2,63	10 mg/dia	19,73
Haloperidol 50 mg/mL sol injetável (decanoato)	5,0378	200 mg/mês	20,15
Olanzapina 10 mg comprimido	0,4227	20 mg/dia	25,36
Olanzapina 5 mg comprimido	0,2832	20 mg/dia	33,98
Haloperidol 1 mg comprimido	0,1237	10 mg/dia	37,11
Carbonato de lítio 300 mg comprimido	0,3983	1.200 mg / dia	47,80
Cloridrato de clorpromazina 100 mg comprimido	0,2217	800 mg/ dia	53,21
Risperidona 1 mg/ml sol.oral fr.30ml	11,0894	6 mg/ dia	66,54
Tioridazina 100 mg comprimido	0,8374	300 mg / dia	75,37
Quetiapina 100 mg comprimido	0,4314	600 mg/dia	77,65
Quetiapina 200mg comprimido	1,0025	600 mg/dia	90,23
Haloperidol 5 mg/mL sol injetável	1,7025	10 mg/dia	102,15
Cloridrato de clorpromazina 40 mg/mL sol oral	5,813	800 mg/ dia	174,39
Cloridrato de clorpromazina 25 mg comprimido	0,2016	800 mg/ dia	193,54
Clozapina 100 mg comprimido	1,78	400 mg/dia	213,60
Quetiapina 25 mg comprimido	0,3657	600 mg/dia	263,30
Clozapina 25 mg comprimido	0,5821	400 mg/dia	279,41
Ziprasidona 80 mg cápsula	11,6975	80 mg/dia	350,93
Quetiapina 300 mg comprimido	6,4975	600 mg/dia	389,85
Ziprasidona 40 mg cápsula	7,0501	80 mg/dia	423,01
Cloridrato de clorpromazina 5 mg/mL sol injetável	1,444	800 mg/ dia	1386,24

Discussão	<p>Tioridazina é um antipsicótico da classe das fenotiazinas, indicado aos pacientes adultos com esquizofrenia crônica ou exacerbações agudas não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos por causa de baixa efetividade ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos (bula Melleril e Unitidazin). As fenotiazinas parecem agir por meio do bloqueio da ação da dopamina no cérebro, embora seu exato mecanismo de ação seja desconhecido. Pertencem à categoria de antipsicóticos típicos, ou primeira geração, assim como clorpromazina e haloperidol. Antipsicóticos típicos são comumente associados a efeitos adversos extrapiramidais como distonia, sintomas parkinsonianos, como rigidez e tremor, discinesia tardia, entre outros. Além disso, tendem a ser menos eficazes que os antipsicóticos atípicos (clozapina, quetiapina, risperidona, olanzapina) no controle de sintomas como falta de motivação e isolamento social (Drugs.com).</p> <p>Medicamentos antipsicóticos são elencados no SUS para as condições: Esquizofrenia; Transtorno Esquizoafetivo; Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo e Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Segundo o PCDT para tratamento de Esquizofrenia (BRASIL, 2013), o medicamento tioridazina não possuía vantagens em relação aos demais antipsicóticos, motivo pelo qual não foi incluído no protocolo. As evidências apresentadas no PCDT são reiteradas e apresentadas na “Ficha Técnica sobre medicamentos – Tioridazina para o tratamento da esquizofrenia”, publicada pela Conitec, 2016.</p> <p>Ainda, conforme o PCDT para Transtorno Esquizoafetivo (BRASIL, 2021), no qual tioridazina não foi contemplada, na última década do século XX e na primeira do atual, amplo debate foi realizado sobre a superioridade dos novos medicamentos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo, chegando-se à conclusão de que a eficácia de todos os antipsicóticos é semelhante na maior parte dos pacientes, com exceção da clozapina, cuja indicação é para casos de refratariedade quando já utilizados outros fármacos elencados no protocolo. Dessa forma, há no elenco do SUS, outros medicamentos antipsicóticos típicos ou atípicos com as mesmas indicações de uso de tioridazina.</p> <p>Outros protocolos com indicações relacionadas, como: PCDT do Comportamento Agressivo no Transtorno do Espectro do Autismo (2016); e PCDT do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I (2016) também não contemplam o medicamento.</p> <p>Segundo a Portaria SES/RS 670/2010, tioridazina é fornecido no âmbito da SES/RS para tratamento de transtornos psicóticos, porém não há exigência de CID-10 específico para seu fornecimento. Dessa forma, as indicações atualmente contempladas, segundo CID-10 informado no sistema informatizado, são: esquizofrenia (N=62), retardo mental (N=11), transtorno afetivo bipolar (N=10), transtorno esquizoafetivo (N=6), depressão/ episódio depressivo (N=5), transtorno do espectro do autismo (N=2), outros (N=11).</p> <p>Visando identificar evidências da eficácia do medicamento como antipsicótico em doenças não contempladas em PCDT e/ou evidências atualizadas publicadas posteriormente à atualização dos PCDT pela Conitec, foi realizada revisão da literatura científica na data 08/09/21, através da busca no Pubmed pelos termos: (("Thioridazine"[Mesh]) OR ("Thioridazine/therapeutic use"[Mesh])) AND ("Antipsychotic Agents/therapeutic use"[Mesh]), e aplicados os filtros: <i>Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review</i>. A busca resultou em 24 publicações, que tiveram seus títulos e resumos analisados. Para indicações que possuem protocolo publicado pela Conitec, foram analisados os estudos publicados posteriormente à data de atualização do respectivo PCDT. Foram identificados estudos de avaliação da tioridazina em demência, depressão grave refratária, psicose associada ao HIV, agitação, além de estudo de segurança cardiovascular. Abaixo citamos resumidamente os estudos avaliados.</p>
-----------	--

Kirchner *et al* publicaram revisão sistemática de avaliação da tioridazina em pacientes com **demência**. Foram avaliados estudos de comparação da tioridazina com placebo ou outras intervenções em pacientes com demência de qualquer etiologia em relação à eficácia no controle dos sintomas (ansiedade, agitação, inquietação, agressão, divagação ou gritos persistentes), desfechos cognitivos e segurança. Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados, com tempo de duração entre três e oito semanas, que utilizaram doses diárias de tioridazina entre 10 mg e 250 mg. Os grupos controles foram variados e incluíram: diazepam, loxapina, zuclopentixol, etoperidona, clormetiazol e placebo. A metanálise dos dados evidenciou que em comparação ao placebo, a tioridazina reduziu sintomas de ansiedade, mas não houve impacto significativo na mudança clínica global, e se observou uma tendência não significativa para aumento de efeitos adversos (EA) com a tioridazina. Em comparação ao diazepam, tioridazina mostrou-se superior na melhora de alguns sintomas de ansiedade, mas semelhante na escala de avaliação clínica global e na taxa de EA. Comparada ao clormetiazol, tioridazina mostrou-se significativamente inferior em desfechos de eficácia como escalas de avaliação comportamental e associou-se risco significativamente aumentado de tontura. Não houve superioridade da tioridazina em comparação a etoperidona, loxapina e zuclopentixol. De acordo com os achados, os autores concluem que os dados são limitados e que não existem evidências para suportar o uso da tioridazina no tratamento da demência.

Stabl *et al* realizaram ensaio clínico randomizado (ECR) de avaliação do impacto da adição de tioridazina à moclobemida no tratamento de **depressão grave refratária**, em comparação a moclobemida associada a placebo. Foram incluídos 78 pacientes com depressão grave, hospitalizados, que não haviam respondido a pelos menos dois antidepressivos nos dois anos anteriores, e que apresentavam episódio atual de depressão com duração média de seis meses. Após quatro semanas de tratamento não houve diferença nos desfechos de eficácia entre os grupos, indicando que a adição da tioridazina não resulta em melhores desfechos na população estudada.

Sewell *et al* publicaram ECR de comparação da eficácia e segurança da tioridazina e haloperidol em pacientes com **psicose associada ao HIV**. Foram incluídos 13 pacientes (N=5 para tioridazina; N=8 para haloperidol), que receberam os tratamentos durante seis semanas. Ambos os medicamentos produziram efeitos modestos e similares na redução global do nível de psicose e sintomas positivos, mas não em sintomas negativos. Todos os pacientes do grupo haloperidol apresentaram EA extrapiramidais, e três do grupo tioridazina apresentaram EA perceptíveis. Considerando o pequeno tamanho da amostra e fragilidades metodológicas do estudo, os resultados são considerados preliminares e não evidenciam diferença entre os antipsicóticos avaliados.

Cohen *et al* efetuaram ECR para avaliar o impacto da retirada dos antipsicóticos em idosos com **agitação**. Foram incluídos 58 idosos institucionalizados em monoterapia com tioridazina (N=20), haloperidol (N=19) ou lorazepam (N=19), em tratamento há pelo menos quatro semanas. Nesse grupo não foram incluídos pacientes com esquizofrenia ou desordens psiquiátricas maiores. Os grupos foram randomizados para permanecer com o mesmo antipsicótico ou migrar para placebo durante 6 semanas, e após, novamente randomizados para retornar ao antipsicótico inicial ou permanecer com placebo, por mais 6 semanas. Como desfechos foram avaliados domínios de comportamento e agitação, funcionamento global e segurança. Para fins de análise, os antipsicóticos foram avaliados conjuntamente, o que impossibilita a análise dos desfechos da tioridazina em comparação ao placebo. Após completar a primeira fase do estudo, as análises evidenciam que a interrupção do antipsicótico não teve impacto nos escores de avaliação de comportamento e agitação dos idosos, o que sugere que o uso por longo prazo de medicamentos como tioridazina, haloperidol e lorazepam para manejar a agitação deve ser estritamente monitorado em relação à eficácia.

	<p>Harrigan EP <i>et al</i> avaliaram a segurança cardiovascular de seis antipsicóticos em pacientes adultos em tratamento crônico para transtornos psicóticos, na presença e ausência de inibidor metabólico do citocromo P450. Os pacientes foram randomizados para receber as doses diárias máximas recomendadas de ziprasidona (N=35), quetiapina (N=29), olanzapina (N=28), risperidona (N=28), haloperidol (N=32) ou tioridazina (N=31). Os tratamentos foram administrados em monoterapia até alcançar a concentração plasmática no <i>steady-state</i>, e então os pacientes foram submetidos ao exame de eletrocardiograma (ECG). Observou-se um aumento médio no intervalo QT em todos os grupos de tratamento, sendo que a maior variação ocorreu no grupo da tioridazina (30.1 milissegundos) e a menor, com olanzapina (1.7 ms). Ziprasidona, haloperidol e quetiapina foram associados com mudanças médias de 15.9, 7.1 e 5.7 ms, respectivamente. A risperidona levou a variações de 3.6 a 3.9 ms, de acordo com as doses administradas. A adição de inibidor metabólico da CYP450 (cetoconazol, paroxetina ou fluvoxamina) levou a mudanças semelhantes no intervalo QT às observadas em monoterapia com antipsicótico. Embora o estudo não tenha sido desenhado para comparação entre os antipsicóticos, a tioridazina na dose diária de 300 mg foi a que levou a maior alteração no intervalo QT.</p> <p>Em relação à questões de segurança, a agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), recomenda que, devido a seu potencial para causar arritmias (tioridazina tem demonstrado prolongar o intervalo QTc de forma dose-dependente, e seu uso tem sido associado com arritmias de tipo Torsades Pointes e morte súbita), tioridazina tenha seu uso reservado apenas para o uso de pacientes esquizofrênicos que não apresentarem resposta aceitável à regimes adequados de tratamento com outros antipsicóticos, tanto devido a falta de efetividade quanto devido à efeitos adversos intoleráveis (U.S. National Library of Medicine 2018b).</p> <p>Da mesma forma, no Reino Unido, tioridazina perdeu o registro devido a seu uso estar associado ao prolongamento de intervalo QTc que pode causar arritmias do tipo Torsades de Pointes fatais, tendo sido retirada do mercado desde então. Seu uso permanece apenas para poucos indivíduos que já utilizavam o medicamento antes de 2005 (NHS Greater Glasgow & Clyde, 2021).</p> <p>Em comparação aos demais antipsicóticos disponibilizados no âmbito da SES, a tioridazina é o medicamento menos utilizado, representando 0,15% e 0,40% da demanda nas esferas administrativa e judicial, respectivamente.</p> <p>Os custos estimados para um mês de tratamento com diferentes antipsicóticos variam de R\$8,51 a R\$1386,24. A estimativa de custo mensal do tratamento com tioridazina apresentou valores intermediários (R\$75,37).</p> <p>Segundo relatório do sistema AME emitido em setembro de 2021, dos 107 pacientes em uso de tioridazina pela via administrativa, 31 estavam em uso de outro psicótico concomitantemente pelo CEAF (13 com risperidona; 11 com olanzapina; 4 com quetiapina; 2 com ziprasidona; e um com clozapina).</p>
<p>Opinião do especialista em psiquiatria</p>	<p><i>“A tioridazina é um antipsicótico de eficácia comprovada no tratamento de vários transtornos psiquiátricos que se manifestam com sintomas psicóticos e de situações de agitação psicomotora em pacientes com retardo mental e demência. A bibliografia e a prática clínica demonstram que a tioridazina não tem eficácia superior a outros antipsicóticos tanto de primeira geração como de segunda geração no tratamento destas situações. Na prática é bastante frequente a observação de efeitos colaterais relacionados à sua ação anticolinérgica, fato que limita o uso da tioridazina. Outro fator limitante é o risco de tioridazina desencadear arritmias cardíacas. Na minha opinião os antipsicóticos disponíveis na rede e os antipsicóticos disponibilizados pelo Ministério da Saúde através de processo administrativo são suficientes para o tratamento da maior parte dos transtornos acima citados.”</i></p> <p>Médico psiquiatra - avaliador técnico DEAF-SES/RS</p>

Recomendação	Diante do exposto, os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica da SES/RS, em reunião realizada no dia 29 de novembro de 2021, deliberaram recomendar a exclusão da TIORIDAZINA 100 MG COMPRIMIDO como opção terapêutica dentre os Medicamentos Especiais, no âmbito da SES/RS.
Referências	<p>BRASIL. Secretaria de atenção à saúde. Portaria SAS/MS nº 364 - 09/04/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf</p> <p>BRASIL. Portaria conjunta nº 07, de 14 de maio de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20210601_portaria-conjunta_pcdt-transtorno-esquizoafetivo.pdf</p> <p>Drugs.com. Disponível em: https://www.drugs.com/drug-class/phenothiazine-antipsychotics.html. Acesso em 06/09/2021.</p> <p>Kirchner V et al. Thioridazine for dementia. Cochrane Database Syst Rev; 2001;(3):CD000464.</p> <p>Stabl M et al. A double-blind comparison of moclobemide and thioridazine versus moclobemide and placebo in the treatment of refractory, severe depression. J Clin Psychopharmacol 1995 Aug;15(4 Suppl 2):41S-45S.</p> <p>Sewell DD et al. Neuroleptic treatment of HIV-associated psychosis. HNRC group. Neuropsychopharmacology. 1994 Jul;10(4):223-9.</p> <p>Harrigan EP et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol. 2004 Feb;24(1):62-9.</p> <p>Cohen-Mansfield J et al. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the nursing home: a controlled, double-blind study. Arch Intern Med; 1999 Aug 9-23;159(15):1733-40.</p> <p>U.S. National Library of Medicine: Daily Med. Thioridazine Hydrochloride. Bethesda, MD, National Institutes of Health, December 21, 2018b. Available at: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=52fea941-0b47-41c1-b00d-f88150e8ab93#boxedwarning</p> <p>NHS Greater Glasgow & Clyde. Disponível em: https://myspsych.nhs.gov.uk/medicines-companion/non-formulary-unlicensed/thioridazine/</p>

Porto Alegre, 29 de novembro de 2021.