

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA
NT 01/2015

Solicitação de ziprasidona para
tricotilomania: paciente do sexo masculino,
18 anos

Belo Horizonte - MG
Janeiro - 2015

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2015. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

Ma. Lívia Lovato Pires de Lemos
CCATES/UFMG

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Revisão Técnica

Dr. Helian Nunes de Oliveira
Psiquiatra e pesquisador
FIOCRUZ MINAS, IPSEMG, FHEMIG e
UFMG

Prof. Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

Epígrafe: Avaliar a solicitação judicial de ziprasidona para o tratamento de tricotilomania e obesidade. O medicamento está indicado, porém consiste em medida contingencial, sendo indicadas medidas de inclusão social do paciente para melhora do quadro geral.

Objective: To evaluate the lawful request of ziprasidone for treating trichotillomania and obesity. The drug is indicated, but it consists of a contingency measure, since social inclusion may have potential to improve the overall state.

Objetivo: Evaluar la una demanda judicial de ziprasidona en el tratamiento de la obesidad y de la tricotilomanía. El fármaco está indicado, pero consiste en una medida de contingencia, ya que la inclusión social mejoraría el panorama general del paciente.

Situação – problema

Trata-se de pedido do medicamento ziprasidona 40 mg pela via judicial para o tratamento de um paciente do sexo masculino, 18 anos, com Síndrome de Down, diagnosticado com retardo mental grave, tricotilomania e obesidade. Segundo relatório médico o paciente já utilizou risperidona e haloperidol.

Métodos

Para a produção dessa Nota Técnica foram consultados a bula do medicamento, no Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e estudos científicos publicados e indexados na base de dados eletrônica PUBMED. Adicionalmente, foram realizadas consultas a experts para discussão do caso em específico.

Introdução

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 é uma condição humana geneticamente determinada, sendo a alteração cromossômica mais comum em humanos e a principal causa de deficiência intelectual na população. No Brasil nasce uma criança com SD a cada 600 a 800 nascimentos, independente de etnia, sexo ou classe social. Indivíduos com SD tem alta prevalência de doenças cardiovasculares (comunicação interatrial, comunicação interventricular e defeito do septo atrioventricular) (BRASIL, 2013a). Em um estudo transversal, indivíduos com SD com menos de 20 anos de idade apresentaram alta frequência de

comportamentos destrutivos, transtornos de ansiedade e comportamentos repetitivos (MYERS e PUESCHEL, 1991).

A tricotilomania é classificada como Hábito e Transtornos do Impulso segundo a Décima Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde, e é caracterizada por uma perda visível dos cabelos, causada por arranchamento. Os indivíduos apresentam uma sensação crescente de tensão, seguida de uma sensação de alívio ou de gratificação e que causa uma impossibilidade repetida de resistir ao impulso de se arrancar os cabelos. O “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Text Revision” (DSM-IV-TR) também considera a tricotilomania um transtorno do controle de impulsos, e propõe os seguintes critérios diagnósticos:

- Comportamento recorrente de arrancar os cabelos, resultando em perda capilar perceptível;
- Sensação de tensão crescente, imediatamente antes de arrancar os cabelos ou quando o indivíduo tenta resistir ao comportamento;
- Prazer, satisfação ou alívio ao arrancar os cabelos;
- O distúrbio não é mais bem explicado por outro transtorno mental nem se deve a uma condição médica geral (por exemplo, uma condição dermatológica);
- O distúrbio causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

O arrancamento pode ser tanto automático quanto focado (i.e., em resposta a gatilhos afetivos identificáveis), sendo que um mesmo indivíduo pode apresentar as duas “modalidades”. Em indivíduos mais novos parece haver maior preponderância de arrancamento automático (FRANKLIN et al., 2011).

Dois estudos foram encontrado sobre a tricotilomania em indivíduos com SD após busca específica [(((Down Syndrome) OR Down Syndrome[MeSH Terms])) AND Trichotillomania]. Ambos os estudos consideraram a tricotilomania como uma doença mucocutânea, não sendo possível avaliar se os critérios da CID-10 ou da DSM-IV-TR foram seguidos para o diagnóstico. Daneshpazhooh et al. (2007) investigaram doenças mucocutâneas em 100 pessoas com SD com

idade entre 0 e 20 anos no Irã, das quais oito apresentavam tricotilomania. No estudo de caso-controle de Bilgili et al. (2011), no qual 50 crianças com SD foram comparadas com 50 em SD, foi observada maior ocorrência de doenças mucocutâneas em indivíduos com SD. Nesse estudo foi relatado caso(s) de tricotilomania (estudo completo não recuperado).

Tratamento da tricotilomania

Segundo o National Health Service (NHS), o sistema de saúde inglês, o tratamento recomendado para a tricotilomania é a psicoterapia, incluindo a terapia cognitivo-comportamental e hipnose, e a farmacoterapia com clomipramina (antidepressivo tricíclico) ou inibidores seletivos de receptação de serotonina, como a fluoxetina e a sertralina.

Segundo Franklin et al. (2012) uma grande variedade de tratamentos são tentados para aliviar os sintomas de tricotilomania em adultos, adolescentes e crianças, incluindo terapias cognitiva e comportamental, aconselhamento de apoio, grupos de apoio, hipnose, medicamentos e abordagens combinadas. No entanto, a literatura científica que apoia a eficácia dessas abordagens não está bem desenvolvida, com menos de 20 ensaios clínicos controlados e randomizados disponíveis para direcionar a escolha do tratamento.

A busca por estudos para o tratamento da tricotilomania resultou em três revisões sistemáticas sobre o tratamento em adultos e adolescentes (TOLEDO et al., 2010; ROTHBART et al., 2013; e ROTHBART e STEIN, 2014). Estes estudos mostraram resultados inconclusivos sobre a farmacoterapia, apontando para a redução do efeito alcançado em longo prazo e para melhores resultados com o uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina e antipsicóticos, e potencial benefício com o uso de clomipramina, N-acetilcisteína e olanzapina.

Para Toledo et al. (2010) a combinação de farmacoterapia e terapia comportamental poderá produzir melhores resultados, embora tal hipótese ainda esteja sendo testada. Os autores ainda afirmam que um problema identificado com relação à farmacoterapia é a demonstração repetida da redução do efeito positivo inicialmente alcançado.

O estudo de Rothbart et al., 2013 é uma revisão Cochrane que incluiu oito ensaios clínicos, sendo todos desenvolvidos em único centro com participantes em tratamento ambulatorial (amostra

média de 25 indivíduos). Sete estudos compararam medicamento a placebo, e um estudo comparou um medicamento a um agente ativo. Nenhum estudo utilizou análise por intenção de tratar e, segundo os autores, houve perda diferencial de participantes entre os grupos de um estudo.

Nessa revisão, nenhum dos três estudos incluídos sobre inibidores seletivos da recaptação de serotonina demonstrou forte evidência de efeito em qualquer dos desfechos de interesse (e.g. resposta ao tratamento baseada na escala *Clinical Global Impressions* (CGI-I) e redução da gravidade dos sintomas baseada em medidas de desfecho tais como a escala *Massachusetts General Hospital Hair-pulling Scale* (MGH)). O mesmo foi observado no estudo não publicado sobre a naltrexona (antagonista opioide). Estudos sobre a olanzapina (antipsicótico), N-acetilcisteína e clomipramina mostraram efeito estatisticamente significantes para o controle da tricotilometria e nenhum estudo reportou adequadamente eventos adversos. Porém os autores concluíram que nenhuma classe de medicamento demonstrou eficácia definitiva no tratamento de tricotilomania, sendo os efeitos da clomipramina, N-acetilcisteína e olanzapina evidências experimentais preliminares (ROTHBART et al., 2013).

Essa revisão foi expandida para incluir estudos abertos. Ainda assim, os autores concluíram que baseado na evidência disponível, não é possível dizer que uma classe de medicamentos seja eficaz para o tratamento de tricotilomania. O maior conjunto de evidência (número de estudos) é composto por trabalhos sobre os inibidores da receptação da serotonina e do antidepressivo tricíclico clomipramina, o qual mostrou resultados promissores não confirmados por ensaios posteriores. Vários estudos abertos e um ensaio clínico randomizado demonstram o valor de antipsicóticos de baixa dose no tratamento da tricotilomania; o que deve ser ponderado com o perfil de efeitos adversos desses agentes (ROTHBART e STEIN, 2014).

Ziprasidona

O cloridrato de ziprasidona é um antipsicótico de segunda geração comercializado no Brasil sob o nome comercial de Geodon®. Segundo a bula do medicamento, ele é indicado para o “tratamento da esquizofrenia, transtornos esquizoafetivo e esquizofreniforme, estados de agitação psicótica e mania bipolar aguda, para manutenção da melhora clínica e prevenção de

recidivas durante a continuação da terapia e tratamento de manutenção em pacientes com transtorno bipolar, em adultos. O medicamento também é indicado para o tratamento de manutenção, em associação com lítio ou ácido valproico, em pacientes com transtorno bipolar tipo I” (GEODON, 2014).

Consistem em contraindicações o uso em pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT, incluindo síndrome congênita do QT longo, a pacientes com infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas que necessitem de tratamento com fármacos antiarrítmicos das classes IA e III. O medicamento é contraindicado para menores de 18 anos (GEODON, 2014).

Nenhum estudo foi encontrado pela busca específica que relacionou a triotilomania e a ziprasidona [(((trichotillomania[MeSH Terms]) OR trichotillomania)) AND ziprasidone]]. No Sistema Único de Saúde a ziprasidona é disponibilizada para pacientes com esquizofrenia grave pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2013b).

Discussão e conclusão

Indivíduos com SD apresentam maior prevalência de doenças neuropsiquiátricas em comparação com indivíduos sem SD. Foi encontrada prevalência de tricotilomania de 8 em 100 pessoas com SD, entretanto esse estudo não relatou os critérios diagnósticos utilizados para a definição de caso. O tratamento dessa condição não está bem estabelecido, entretanto a psicoterapia e o uso de antidepressivos e antipsicóticos têm sido indicados.

Não há nenhum medicamento aprovado para o tratamento específico de tricotilomania na ANVISA, na *European Medicines Agency* ou na *Food and Drug Administration*, todavia, essa doença pode ser encarada como uma comorbidade de distúrbios para os quais muitos medicamentos das classes de antidepressivos e antipsicóticos têm indicação aprovada.

No que concerne o caso, entende-se, pelo Código Internacional de Doenças, que o paciente poderia apresentar uma condição de retardo mental grave, o que poderia dificultar, ou mesmo impedir o uso da abordagem psicoterapêutica, de forma que a farmacoterapia se apresentaria como opção

viável. Segundo relatório médico, o paciente já fez uso de dois medicamentos antipsicóticos, um de primeira geração (haloperidol) e um de segunda geração (risperidona).

De acordo com a bula, o haloperidol está indicado, dentre outros, para o tratamento de distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora e para o tratamento de estados impulsivos e agressivos (HALDOL, 2014). A revisão de Rothbart e Stein (2014) incluiu um estudo aberto com duração variável sobre o uso de haloperidol para o tratamento de tricotilomania. Foram avaliadas nove mulheres, das quais oito apresentaram melhora dos sintomas (van AMERINGEN et al., 1999).

A risperidona está indicada, entre outros, para tratamento de transtornos do comportamento em pacientes com demência nos quais os sintomas tais como agressividade, transtornos psicomotores ou sintomas psicóticos são proeminentes. E também pode ser utilizada para o tratamento de irritabilidade associada ao transtorno autista, em crianças e adolescentes, incluindo desde sintomas de agressividade até outros, como autoagressão deliberada, crises de raiva e angústia e mudança rápida de humor (RISPERIDONA, 2014). A revisão de Toledo et al. (2010) incluiu um estudo observacional de 1997. Os prontuários de cinco pacientes com tricotilomania de uma clínica de transtornos obsessivo-compulsivos foram revisados e foi relatado benefício da associação de risperidona e inibidores seletivos da receptação de serotonina (STEIN et al., 1997; o artigo completo não foi recuperado).

Segundo as revisões sistemáticas encontradas, o antipsicótico com melhor evidência para o uso na tricotilomania é a olanzapina, um antipsicótico de segunda geração. Sabe-se que essa classe de medicamentos apresenta como evento adverso o ganho de peso. De acordo com o relatório médico, o paciente apresenta obesidade devido ao consumo excessivo de calorias e devido ao uso de medicamentos (*supõe-se* que devido ao uso de risperidona). Segundo metanálise de estudos como comparações diretas em pacientes com esquizofrenia, a ziprasidona, medicamento pleiteado pelo paciente, apresenta menor risco de ganho de peso que a olanzapina (RUMMEL-KLUGE et al., 2010). Além disso, apesar de não ter sido encontrado relato de uso de ziprasidona para o tratamento específico de tricotilomania, em relatório médico o médico assistente afirma que o paciente já está em uso do medicamento e que apresentou melhora dos sintomas.

Dessa forma, entende-se por procedente o pleito do paciente pelo medicamento ziprasidona. Devido ao risco aumentado de defeitos cardíacos congênitos em indivíduos com SD, o uso do medicamento deve ser cuidadosamente monitorado, visto a contraindicação para pacientes com prolongamento conhecido do intervalo QT, infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada ou arritmias cardíacas.

É importante deixar claro que o tratamento medicamentoso, apesar de indicado, não levará à cura da tricotilomania, senão apenas ao controle do comportamento, e dessa maneira deve ser interpretado como uma medida contingencial até a implementação de medidas mais efetivas, como a inclusão social do indivíduo. É sabido que pessoas com SD beneficiam-se grandemente da efetiva interação com indivíduos com SD, com outras deficiências e com indivíduos sem SD. Como exemplo de iniciativa de sucesso tem-se os cursos oferecidos pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais pelo Núcleo de Direitos Humanos e Inclusão (vide: <http://www.pucminas.br/proex/index-link.php?arquivo=curso&nucleo=2&codigo=12&pagina=4962>).

Ressalta-se que as considerações e conclusões desta Nota Técnica basearam-se nos documentos encaminhados ao CCATES, que não continham uma descrição detalhada do histórico inclusive sobre tratamentos prévios e a Classificação Internacional de Funcionalidade (CIF), preconizada pela Organização Mundial da Saúde, e recomendada pelo Ministério da Saúde para a gestão da Síndrome de Down no que tange a proposição terapêutica e acompanhamento do cuidado (BRASIL, 2013a).

Referências

- van AMERINGEN, M.; MANCINI, C.; OAKMAN, J. M.; FARVOLDEN, P. The potential role of haloperidol in the treatment of trichotillomania. **Journal of Affective Disorders**, v. 56, p.:219-26. 1999
- BILGILI S. G. et al. Mucocutaneous disorders in children with down syndrome: case-controlled study. **Genetic Counseling**, v. 22, n. 4, p.:385-92. 2011
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed., 1. reimp. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013b. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Esquizofrenia. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html. Acessado em: 17/12/2014
- DANESHPAZHOOH, M.; NAZEMI, T. M. BIGDELOO, L.; YOOSEFI, M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. **Pediatric Dermatology**, v. 24, n. 3, p.: 317-20. 2007
- ELISABETH M. DYKENS. Psychiatric and behavioral disorders in persons with down syndrome mental retardation and developmental disabilities. **Research Reviews**, n. 13, p.:272-278. 2007
- FRANKLIN, M. E.; ZAGRABBE, K. AND BENAVIDES, K. L. Trichotillomania and its treatment: a review and recommendations. **Expert Review Neurotherapeutics**, v. 11, n. 8, p.:1165–1174. doi:10.1586/ern.11.93. 2011
- GEODON. Bula de medicamento. Responsável técnico: José Cláudio Bumerad. Laboratórios Pfizer Ltda. 06/11/2014
- HALDOL. Bula de medicamento. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 30/06/2014
- MYERS, B. A.; PUESCHEL, S. M. Psychiatric Disorders in Persons with Down Syndrome. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 179, n. 10, p.: 609-13. 1991
- NATIONAL HEALTH SERVICE. Trichotillomania. Treatments. Disponível em: <http://www.nhs.uk/Conditions/trichotillomania/Pages/treatment.aspx>. Acessado em: 22/12/2014
- RISPERIDONA. Bula de medicamento. Responsável técnico: Fernanda P. Rabello. Merck S/A. 28/11/2014

ROTHBART, R. et al., Pharmacotherapy for trichotillomania. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2013, Issue 11. Art. No.: CD007662. DOI: 10.1002/14651858.CD007662.pub2.

ROTHBART, R. E STEIN, D. J. Pharmacotherapy of trichotillomania (hair pulling disorder): an updated systematic review. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 15, n. 18, p.:2709-2719. 2014

RUMMEL-KLUGE, C. et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research** v. 123, p.:225–233. 2010

STEIN, D. J.; BOUWER, C.; HAWKRIDGE, S.; EMSLEY, R. A. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 58, n. 3, p.:119-22. 1997

TOLEDO, E. L.; TARAGANO, R. O.; CORDÁS, T. A. Tricotilomania. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 6, p.:251-9. 2010