



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 568/2019

Vitória, 10 de abril de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial Criminal e da Fazenda Pública de Cachoeiro de Itapemirim - MMº. Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti – sobre o medicamento: **Paliperidona (Invega sustenna®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição inicial e documentos médicos anexados aos autos trata-se de paciente portador de transtorno afetivo bipolar. Iniciou tratamento apresentando quadro de humor instável, afeto exaltado, alteração no ciclo circadiano, baixo limiar as frustrações, auto e heteroagressividade, com pensamentos negativos, destrutivos e suicidas/homicidas, oferecendo risco a si mesmo e terceiros.
2. Consta uso de carbonato de lítio 900 mg/dia, clorpromazina 400 mg/dia, risperidona 3 mg/dia (em uso), quetiapina 300 mg/dia (em uso), clozapina 300 mg/dia, ziprasidona. 160 mg/dia, haldol e clopixon, sendo que estes medicamentos não surtiram efeitos na estabilização do quadro, mesmo em altas doses.
3. Às fls 22-24 consta indeferimento da DECISÃO CEFT nº 1074/19, com as seguintes ponderações: só consta dispensação na Farmácia Cidadã do medicamento Quetiapina, e abaixo da dose máxima autorizada, assim como não há comprovação de refratariedade aos medicamentos padronizados.

II – ANÁLISE



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamen-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. O **Transtorno Bipolar** não tem cura, porém possui tratamento por meio de medicamentos cada vez mais avançados. A medicina tem evoluído muito nessa área e atualmente podem contar com uma série de remédios antidepressivos, estabilizadores do humor (anticonvulsivos) e ansiolíticos, que serão ministrados a cada paciente, de forma personalizada, segundo as características de cada estágio da doença e da resposta a dosagem medicamentosa. Os pacientes podem ainda ter uma vida "quase" normal, sem internações, pois o tratamento dos pacientes crônicos é feito em hospitais dia, onde se fazem terapias ocupacionais durante o dia e, à noite, os voltam ao convívio de suas famílias.
2. A terapêutica da depressão bipolar é um tópico desafiador e crítico e que tem também sido associado a altos índices de casos resistentes ao tratamento. O uso de antidepressivos na depressão bipolar não está claramente estabelecido. A combinação de antidepressivo e estabilizadores de humor é amplamente utilizada, mas não foram claramente definidas a dose apropriada e a duração do tratamento dos diferentes agentes. Ainda que demonstrem uma eficácia considerável na depressão bipolar, os antidepressivos podem provocar a alteração da polaridade e alterações bruscas de humor, aumentando, dessa forma, o risco de ciclagem rápida e de transtornos de humor refratário.
3. Observa-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da autoestima e da autoconfiança e frequentemente ideias de culpabi-



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

lidade e ou de indignidade, mesmo nas formas mais leves.

4. Já as fases maníacas caracterizam-se também pela aceleração do pensamento (sensação de que os pensamentos fluem mais rapidamente), distraibilidade e incapacidade em dirigir a atividade para metas definidas (embora haja aumento da atividade, a pessoa não consegue ordenar as ações para alcançar objetivos precisos).
5. Prejudicam ou impedem o desempenho profissional e as atividades sociais, não raramente expondo os pacientes a situações embaraçosas e a riscos variados (dirigir sem cuidado, fazer gastos excessivos, indiscrições sexuais, entre outros riscos). Em casos mais graves, o paciente pode apresentar delírios (de grandeza ou de poder, acompanhando a exaltação do humor, ou delírios de perseguição, entre outros) e também alucinações, embora mais raramente. Nesses casos, muitas vezes, o quadro clínico é confundido com a esquizofrenia.
6. O diagnóstico diferencial deve ser feito com base na história pessoal (na doença bipolar, os quadros são agudos e seguidos por períodos de depressão ou de remissão) e familiar (com certa frequência, podem ser identificados quadros de mania e depressão na família).

DO TRATAMENTO

1. O **Transtorno Bipolar** não tem cura, porém possui tratamento por meio de medicamentos cada vez mais avançados. A medicina tem evoluído muito nessa área e atualmente podem contar com uma série de remédios antidepressivos, estabilizadores do humor (anticonvulsivos) e ansiolíticos, que serão ministrados a cada paciente, de forma personalizada, segundo as características de cada estágio da doença e da resposta a dosagem medicamentosa. Os pacientes podem ainda ter uma vida "quase" normal, sem internações, pois o tratamento dos pacientes crônicos é feito em hospitais dia, onde se fazem terapias ocupacionais durante o dia e, à noite, os voltam ao convívio de suas famílias.
2. A terapêutica da depressão bipolar é um tópico desafiador e crítico e que tem também



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

sido associado a altos índices de casos resistentes ao tratamento. O uso de antidepressivos na depressão bipolar não está claramente estabelecido. A combinação de antidepressivo e estabilizadores de humor é amplamente utilizada, mas não foram claramente definidas a dose apropriada e a duração do tratamento dos diferentes agentes. Ainda que demonstrem uma eficácia considerável na depressão bipolar, os antidepressivos podem provocar a alteração da polaridade e alterações bruscas de humor, aumentando, dessa forma, o risco de ciclagem rápida e de transtornos de humor refratário.

3. Poucos medicamentos demonstram eficácia e tolerabilidade aceitáveis para os sintomas depressivos do TAB. Apenas o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha. Por ser amplamente utilizado na prática clínica e difundido como padrão-ouro para o tratamento do TAB em todas as suas fases, o carbonato de lítio é indicado como nível 1 também no tratamento do episódio depressivo bipolar. O segundo medicamento com melhor nível de evidência é a quetiapina.
4. A lamotrigina é um fármaco antiepilético com comprovada eficácia no tratamento da depressão bipolar e no tratamento de manutenção do TAB, e tem sido utilizado no tratamento medicamentoso do TAB para o tratamento da depressão bipolar, da mesma forma que o lítio e a quetiapina.
5. O uso de antidepressivos – inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia. Assim, entre os antidepressivos ISRS, o agente dessa classe recomendado neste Protocolo é a fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico.
6. O tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio,



Poder Judiciário
 Estado do Espírito Santo
 Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

quetiapina e lamotrigina.

7. A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro abaixo, mas deve-se considerar a história de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente.

Nível 1	carbonato de lítio
Nível 2	quetiapina
Nível 3	lamotrigina
Nível 4	olanzapina associada a fluoxetina, carbonato de lítio associado a fluoxetina ou ácido valproico associado a fluoxetina

DO PLEITO

1. **Invega® sustenna™ (Palmitato de Paliperidona suspensão injetável de liberação prolongada):** trata-se de um antagonista de ação central de receptores D2 da dopamina, com atividade antagonista serotoninérgica 5-HT_{2A} predominante. A paliperidona também é ativa como um antagonista em receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 e histaminérgicos H₁. Está indicada para o tratamento da esquizofrenia, incluindo tratamento agudo e prevenção de recorrência, e para o tratamento de transtorno esquizoafetivo em monoterapia e em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores do humor. Contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à risperidona, uma vez que a paliperidona corresponde a um metabólito ativo da risperidona.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Invega® sustenna™ (Paliperidona suspensão injetável de liberação prolongada)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. É importante frisar que o transtorno bipolar (TB) é uma condição médica complexa e até o momento não há um tratamento único comprovadamente eficaz no controle de todos aspectos da doença. Assim, considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o transtorno afetivo bipolar do tipo I no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com este transtorno, foi publicado em 30 de março de 2016 o **Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I de (que foi construído baseado em evidências científicas robustas, atuais e de qualidade)**.
3. De acordo com o referido Protocolo, estão disponíveis sob a responsabilidade de fornecimento das Secretarias Municipais de Saúde os medicamentos: Carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg; **Ácido valproico:** comprimidos de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/ml; **Carbamazepina:** comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL; **Haloperidol:** comprimidos de 1 e 5 mg, solução injetável de 5 mg/mL e solução oral de 2 g/mL; **Fluoxetina:** comprimidos de 20 mg. Sob a responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde, por meio das Farmácias Cidadãs Estaduais, estão disponíveis os medicamentos: Lamotrigina: comprimidos de 25, 50 e 100 mg; **Risperidona:** comprimidos de 1, 2 e 3 mg; **Olanzapina:** comprimidos de 5 e 10 mg.; **Quetiapina:** comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg e **Clozapina:** comprimidos de 25 e 100 mg.
4. O carbonato de lítio é o medicamento mais bem validado no tratamento do TAB, tanto no tratamento de episódios agudos de humor como na prevenção de novos episódios, além de ser o único que demonstra redução de suicidalidade e mortalidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor, **seu uso é recomendado como**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

primeira escolha entre as opções de estabilizadores de humor.

5. A olanzapina, a quetiapina, a risperidona, o aripiprazol e a ziprasidona são efetivos na redução dos sintomas maníacos. Entre os demais antipsicóticos, o único que se mostrou eficaz e bem tolerado é o haloperidol. Uma meta-análise que comparou múltiplas monoterapias no tratamento da mania concluiu que o medicamento com melhor combinação de eficácia e tolerabilidade é a risperidona, seguida por olanzapina, haloperidol e quetiapina. Portanto, a risperidona é recomendada como primeira escolha entre as opções de antipsicóticos.
6. **Outros antipsicóticos mais recentes que também apresentam evidência de eficácia no tratamento da mania, como o aripiprazol, a ziprasidona, a azenapina e a paliperidona, não foram incluídos no protocolo ministerial por não terem apresentado superioridade em relação à eficácia.**
7. No presente caso, apesar de constar uso dos medicamentos carbonato de lítio, clorpromazina, risperidona, quetiapina, clozapina, ziprasidona, haldol e clonixol, não constam informações pormenorizadas sobre todos os medicamentos previamente utilizados, como dosagens, o período de uso, associações terapêuticas utilizadas, bem como os ajustes subsequentes na posologia (caso tenham ocorrido), que possam vir a comprovar refratariedade, informações estas que poderiam embasar justificativa para a solicitação de medicamento não padronizado pelo serviço público de saúde.
8. Cabe ressaltar ainda que no documento da SESA/CEFT consta informação de que só houve dispensação na Farmácia Cidadã do medicamento Quetiapina (abaixo da dose máxima autorizada).
9. **Ademais, de acordo com a bula do medicamento publicada no site da ANVISA, o medicamento Paliperidona está indicado apenas para o tratamento da esquizofrenia, incluindo tratamento agudo e prevenção de recorrência, e para o tratamento de transtorno esquizoafetivo em monoterapia e em combinação com antidepressivos e/ou estabilizadores do humor.**



Poder Judiciário
 Estado do Espírito Santo
 Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

10. Reforçamos ainda que os procedimentos e medicamentos disponíveis no SUS, são padronizados mediante análises técnico-científicas a partir das melhores evidências científicas disponíveis e acompanhadas por estudo de impacto financeiro para o Sistema público de Saúde brasileiro, porém acima de qualquer mérito visando sempre o fornecimento de procedimentos em saúde que sejam eficazes e seguros.

IV CONCLUSÃO

1. Considerando que a rede pública de saúde dispõe de Protocolo Clínico baseado em evidências científicas robustas, atuais e de qualidade e que estabelece parâmetros sobre o transtorno afetivo bipolar (TAB) do tipo I no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com este transtorno, bem como disponibiliza alternativas terapêuticas igualmente eficazes, inclusive algumas da mesma classe terapêutica e mecanismo de ação semelhante, considerando que não há indicação prevista em bula para tratamento do TAB, considerando que não há informações detalhadas quanto a tentativa prévia de utilização de todas as alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública (dose e período de tratamento, associações e possíveis ajustes posológicos realizados) ou descrição pormenorizada do insucesso terapêutico com uso das mesmas, que possam vir a comprovar a refratariedade do paciente, **entende-se que não é possível concluir que o paciente esteja impossibilitada de se beneficiar com as inúmeras alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. 21: 259-265.

Tratado de psiquiátrica clínica. 5ª edição – pag.1132. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=rwDnD_urM_4C&pg=PA1132&lpg=PA1132&dq=ziprasidona+ginecomastia+e+ganho+de+peso&source=bl&ots=oLa6MD-vzy&sig=TbLWjxRWMK2_U9exLCedT6ZQC8&hl=pt-BR&sa=X&ei=yvUrVOSbGu7msASwhoLoAw&ved=OCFUQ6AEwCA#v=onepage&q=ziprasidona%20ginecomastia%20e%20ganho%20de%20peso&f=true>. Acesso em 10 abril 2019.

PALIPERIDONA SUSPENSÃO INJETÁVEL. Bula do medicamento Invega® Sustanne no site do fabricante. Disponível em: <http://www.janssen-cilag.com.br/sites/default/files/INVEGA%20SUSTENNA_PUBVo1_VP_CCDS%200113.pdf>. Acesso em 10 abril 2019.

SHOE, D.; PICKA, D.; KIRCH, D.G. Paranóia. National Institute of Mental Health EUA. Sociedade Brasileira de Psiquiatria Clínica. Disponível em: <<http://www.psiquiatriageral.com.br/tema/paranoia.htm>>. Acesso em 10 abril 2019.

OLIVEIRA, I.R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. In: Rev. Bras.Psiquiatr.-vol.22 s.1 São Paulo May 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462000000500013&script=sci_arttext>. Acesso em 10 abril 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 40. Abril, 2013.

INVEGA. Bula do paliperidona. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8967032015&pIdAnexo=2888794. Acesso em 10 abril 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –140. 2014.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar tipo 1.** Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>. Acesso em: 10 de abril de 2019.