



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1040/2019

Vitória, 09 de julho de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Iúna – MM. Juiz de Direito Dr. Rafael Murad Brumana – sobre o medicamento: **Palmitato de paliperidona antipsicótico injetável de liberação prolongada.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e laudo médico SUS juntado aos autos, emitido por psiquiatra da Prefeitura de Iúna em 15/06/19, o requerente apresenta quadro psiquiátrico grave com muitos prejuízos psicossociais e familiares, em decorrência dos sintomas depressivos e ansiosos, e com delírios, alucinações, agressividade e ideia de suicídio e/ou homicídio, comprometendo sua capacidade de trabalho e sua autonomia. O quadro é ainda mais grave devido à falta de juízo de morbidade, recusando-se a fazer tratamento e a seguir as prescrições médicas, interrompendo por conta própria os medicamentos administrados por via oral e conseqüentemente, necessitando de diversas hospitalizações pela descompensação de seu quadro psiquiátrico, aumentando os custos de seu tratamento, e com diversas reinternações psiquiátricas. O quadro traz riscos de vida pelos comportamentos violentos, tanto para a integridade física do paciente como de terceiros. O paciente já fez uso de diversos antipsicóticos por via oral, não adere ao uso regular destes, como Haloperidol, Levomepromazina, Clorpromazina, Risperidona, Ziprasidona, Quetiapina e Olanzapina, sem dar continuidade por falta de insight e sem resposta terapêutica adequada pelo uso irregular. Também está em tentativa de tratamento com medicação injetável de depósito decanoato de Haloperidol, porém houve baixa to-



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

lerabilidade aos efeitos adversos dessas medicações e eficácia parcial, impedindo o seguimento terapêutico. Resultando em agravamento, tanto com reagudizações, assim como com cronificação da doença. Atualmente, apesar de apresentar grave distonia aguda com este medicamento, prescreve o uso do decanoato de Haloperidol, uma vez que o paciente não adere ao uso contínuo de medicamentos por via oral, o que resulta inevitavelmente em reagudização e progressiva deterioração cognitiva, emocional e comportamental.

2. Consta prescrição médica do medicamento pretendido.

II – ANÁLISE

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 Assis-



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

tência 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-constantes 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 medicamentos 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. **Esquizofrenia** compreende um grupo de doenças heterogênicas caracterizadas por sintomas psicóticos que alteram a capacidade de trabalho e comprometem as relações interpessoais por um período prolongado. Os sintomas dividem-se em positivos e negativos, sendo que os positivos consistem em: alucinações auditivas, olfativas, táteis ou visuais, delírios, pensamentos ilógicos ou incomuns, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico. Já os negativos consistem em: fala desorganizada, deficit na expressividade emocional e no funcionamento psicossocial, dificuldade de julgamento, depressão e falta de motivação.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento da **esquizofrenia** deve associar o tratamento farmacológico e o não far-



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

macológico. O não farmacológico consiste em treinamento de habilidades sociais para a reabilitação do paciente e a sua manutenção na comunidade, além da intervenção familiar, o que contribui para uma maior adesão ao tratamento.

2. O tratamento farmacológico se dá através do uso de medicamentos antipsicóticos, que em doses equipotentes são igualmente eficazes, tanto no tratamento das manifestações agudas dos transtornos esquizofrênicos, quanto na prevenção de recaídas dos sintomas. A diferença existente entre eles é que os antipsicóticos típicos (primeira geração) são mais efetivos no tratamento dos sintomas positivos, enquanto os antipsicóticos atípicos (segunda geração) são efetivos nos sintomas positivos e negativos, além de apresentarem menores ou nenhum potencial de efeitos extrapiramidais.
3. O tratamento convencional é feito com antipsicóticos, tais como clorpromazina (mais adequada em fase aguda por seus efeitos sedativos) e haloperidol (no tratamento de manutenção). Cerca de um terço dos pacientes com esquizofrenia é resistente ao tratamento convencional, especialmente aqueles que apresentam sintomas negativos (embotamento afetivo, dificuldade de julgamento, depressão e falta de motivação).
4. A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A (Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve Ancorada) e as seguintes situações são requeridas, cumulativamente, como critérios de inclusão do paciente no protocolo de esquizofrenia refratária:
 - Ter diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do CID-10;
 - Ter apresentado falha terapêutica, caracterizada por diminuição inferior a 30% dos escores prévios da escala BPRS-A, à maior dose tolerável pelo paciente de pelo menos duas diferentes classes químicas de antipsicóticos, quais sejam:
 - I) Clorpromazina 300 a 1000 mg/dia ou tioridazina 400 a 800 mg/dia por 3 meses consecutivos;
 - II) Haloperidol: 6 a 15 mg/dia por 3 meses consecutivos.



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

5. Estudos recentes que compararam a qualidade de vida no emprego de antipsicóticos típicos e atípicos durante um ano de estudo concluíram que não há nenhuma desvantagem em termos de qualidade de vida, sintomas, ou custos associados à assistência em iniciar o tratamento com antipsicóticos atípicos (segunda geração) ao invés dos típicos em pacientes com esquizofrenia. A olanzapina foi o único antipsicótico que demonstrou vantagem em relação à adesão, apesar de estar associada com maior ganho de peso e alterações de metabolismo de glicose e lipídios. Nesses estudos, a eficácia entre antipsicóticos típicos e atípicos foi considerada similar.
6. Um número significativo de antipsicóticos novos vem sendo objeto de ensaios clínicos e alguns deles já se encontram disponíveis no mercado como o Aripiprazol e a Paliperidona.

DO PLEITO

1. **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.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **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.



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

2. No entanto, cumpre informar que estão contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Esquizofrenia do Ministério da Saúde e disponíveis na rede estadual de saúde os seguintes medicamentos: **Risperidona, Clozapina, Olanzapina, Ziprasidona e Quetiapina**. Já na rede municipal de saúde, encontram-se disponíveis além do **Haloperidol oral, Haloperidol decanoato injetável (forma de liberação prolongada tal qual a paliperidona)**.
3. Todos os antipsicóticos contemplados em tal protocolo, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência, dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que preencham os critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. **Em caso de falha terapêutica (definida com o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale – BPRS), uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico deverá ser feita.**
4. De acordo com o protocolo clínico do Ministério da Saúde, **caso haja intolerância por efeitos extrapiramidais, estarão indicados, após ajuste de dose, biperideno ou propranolol**. Recomenda-se a avaliação dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson – Angus Rating Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale e Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). Os sintomas extrapiramidais motores devem descrever a ocorrência de pelo menos um dos seguintes grupos: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia).
5. Torna-se relevante considerar as informações constantes nos autos, de que “O paciente já fez uso de diversos antipsicóticos por via oral, não adere ao uso regular destes, como Haloperidol, Levomepromazina, Clorpromazina, Risperidona, Ziprasidona, Quetiapina e Olanzapina, sem dar continuidade por falta de insight e sem resposta terapêutica adequada pelo uso irregular. Também está em tentativa de tratamento com medicação injetável de depósito decanoato de Haloperidol, porém houve baixa tolerabilidade aos



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

efeitos adversos dessas medicações e eficácia parcial, impedindo o seguimento terapêutico. Resultando em agravamento, tanto com reagudizações, assim como com cronificação da doença. Atualmente, apesar de apresentar grave distonia aguda com este medicamento, prescreve o uso do decanoato de Haloperidol, uma vez que o paciente não adere ao uso contínuo de medicamentos por via oral, o que resulta inevitavelmente em reagudização e progressiva deterioração cognitiva, emocional e comportamental”.

6. Dentre os medicamentos padronizados supracitados, considerando a baixa adesão do paciente à medicação oral conforme relatado em laudo médico, ressalta-se a **medicação injetável de liberação controlada haloperidol decanoato (mesma forma farmacêutica da medicação pleitada)**, que apesar de ter sido citada como sendo utilizada, e que vem causando um quadro de distonia aguda, não há esclarecimentos sobre quais os manejos clínicos realizados diante de tais efeitos já que o tratamento desta complicação pode ser feito com anticolinérgico parenteral ou benzodiazepínico, podendo ser necessária a manutenção oral por alguns dias. Bem como não informa o período de tratamento com o haloperidol decanoato, as dosagens utilizadas e a redução de dose mediante a presença de tais reações que são inerentes à classe dos medicamentos antipsicóticos.
7. Ademais, não consta relato sobre a realização de psicoterapia que poderia ajudar no manejo e adesão do paciente ao tratamento medicamentoso via oral. Atualmente é consenso entre os especialistas que a adesão é fator central na prescrição psiquiátrica e que esta deve ser amplamente negociada entre equipe multidisciplinar de saúde e o paciente.
8. Ressaltamos ainda o fato de não constarem informações pormenorizadas relativas ao uso dos medicamentos antipsicóticos padronizados e disponíveis na rede pública, informando sobre os tratamentos previamente instituídos, com especificação das associações utilizadas, dose e período de uso e se foram tentados os ajustes subsequentes na posologia.



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

9. De acordo com revisão sistemática realizada pela CONITEC, devido a indicação proposta para incorporação do medicamento **Paliperidona (PP)** para o tratamento da esquizofrenia e para a prevenção da recorrência dos sintomas da esquizofrenia, teria como população alvo pacientes adultos com esquizofrenia que falharam a medicamento típico, seguido de risperidona e clozapina, conforme o PCDT atualmente vigente no SUS. Foram considerados elegíveis para o tratamento com palmitato de paliperidona aqueles pacientes que apresentam dificuldades de adesão à terapia antipsicótica oral com medicamentos atípicos disponíveis no SUS (olanzapina, quetiapina e ziprasidona).
10. Apesar de plausível, a relação do uso de antipsicóticos injetáveis de longa ação com o aumento da adesão é apenas um dos fatores que podem interferir na manutenção do tratamento.
11. As revisões sistemáticas publicadas indicam que o uso de antipsicóticos injetáveis de longa ação pode estar associado a menores taxas de recaída e de abandono do tratamento do que os antipsicóticos orais. Porém, algumas limitações podem comprometer a confiança destes resultados, tais como problemas na randomização e no cegamento, a exclusão de pacientes não-aderentes e o fato de que estas revisões foram baseadas em estudos que compararam o injetável com medicamento oral de diferente princípio ativo. Assim, a diferença das taxas de recaída pode ter sido atribuída à substância e não à forma de administração. Estas limitações podem explicar a alta heterogeneidade entre os estudos – 77,9%. A maioria dos estudos primários incluídos pelas revisões sistemáticas foi realizada com haloperidol e flufenazina injetáveis, nenhum deles foi realizado com o palmitato de paliperidona e alguns foram abertos (*open-label*).
12. Estes estudos, no entanto, tiveram algumas limitações importantes, tais como a comparação com placebo, a curta duração e as perdas significativas de seguimento. Os eventos adversos observados nos estudos mostram que o uso do PP é seguro, no entanto, em se tratando de medicamento de uso crônico, os estudos foram demasiadamente curtos para fazer tal afirmativa.
13. Desta forma, entende-se que os medicamentos não padronizados, como o pleiteado,



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

devem ficar reservados **apenas** para os casos de **refratariedade comprovada** as alternativas terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando que não consta nos autos descrição detalhada sobre o período de tratamento com o medicamento injetável haloperidol decanoato de liberação prolongada padronizado na rede pública, as dosagens utilizadas e a redução de dose mediante a presença de efeitos colaterais que são inerentes à classe dos medicamentos antipsicóticos bem como os manejos clínicos realizados diante do quadro relatado de distonia aguda e demais efeitos colaterais e considerando que não constam informações sobre a realização de tratamentos não farmacológicos, incluindo a psicoterapia, **conclui-se que, com base nos documentos remetidos a este Núcleo, não é possível afirmar que o medicamento ora pleiteado deva ser considerado única alternativa terapêutica ao caso em tela no presente momento.**
2. Por fim, sugere-se que o Requerente seja encaminhado ao CAPS (Centro de Atenção Psicossocial) e vinculado ao serviço, que é um dispositivo de atenção a psicoses graves e dispõe de equipe multidisciplinar para atender aos casos de transtornos graves, para que seja avaliado pela equipe de saúde mental para o estabelecimento da melhor forma de acompanhamento do mesmo.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia**. Disponível em:

<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/07/Portaria-SAS-1-203-PCDT-Transtorno-esquizoafetivo-04-11-2014.pdf>>. Acesso em 09 julho 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>>. Acesso em 09 julho 2019.

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 09 julho 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 09 julho 2019.



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

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 09 julho 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 09 julho 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.