



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1485/2019

Vitória, 20 de setembro de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Comarca de Pancas – MM. Juiz de Direito Dr. Adelino Augusto Pinheiro Pires – sobre o medicamento: **Aristab® (aripiprazol) 10 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentação de origem médica anexada aos autos trata-se de paciente portadora de esquizofrenia, já tendo feito uso dos antipsicóticos típicos haloperidol, clorpromazina, tioridazina, Anatensol (flufenazina), periciazina, e antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, sendo que com o uso desses medicamentos a paciente apresentou muitos efeitos colaterais, intolerância, abandono do tratamento e recaídas. Há um ano foi introduzido o medicamento aripiprazol e a paciente tem apresentado boa resposta.
2. Consta prescrição do medicamento pretendido.



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

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 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**



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

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, déficit 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 farmacológico. 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 sinto-



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

mas. 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.
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



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

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.
7. Todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, podem ser utilizados, sem ordem de preferência, no tratamento dos pacientes com diagnóstico de **transtorno esquizoafetivo**. Os tratamentos devem ser feitos com um fármaco de cada vez (em monoterapia) de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos seis 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 outro antipsicótico deverá ser feita.
8. A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos, e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade. Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios.
9. No tratamento do transtorno esquizoafetivo, as evidências não demonstraram superioridade de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida.

DO PLEITO

1. **Aristab® (aripiprazol) 10 mg:** A bula do medicamento afirma que o mesmo está indicado no tratamento da Esquizofrenia e Transtorno Bipolar. Seu mecanismo de ação, assim como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de Esquizofrenia e Transtorno Bipolar, é desconhecido. No entanto, foi proposto que a eficácia do Aripiprazol é



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

mediada por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e da atividade antagonista nos receptores 5-HT2A.

1.1 Uma revisão Cochrane examinou a eficácia e tolerabilidade entre Aripiprazol e outros antipsicóticos de segunda geração (Olanzapina e Risperidona) para pessoas com esquizofrenia, na qual foram incluídos quatro ensaios clínicos com 1404 participantes. Quando comparado com Risperidona, **não houve diferença de eficácia entre esses dois antipsicóticos**, enquanto os efeitos adversos metabólicos foram mais reduzidos com uso de Aripiprazol, entretanto, a ocorrência de tremores foi maior no grupo de pacientes que utilizava Aripiprazol. Os autores dessa revisão concluíram que Aripiprazol pode ser menos eficaz do que a Olanzapina no que se refere ao estado mental, mas demonstrou melhor tolerabilidade em termos de efeitos adversos metabólicos e sedação. Não há evidências de diferenças de eficácia entre Aripiprazol e Risperidona, mas parece que Aripiprazol também foi mais bem tolerado quanto aos efeitos adversos como distonias, aumento dos níveis de colesterol e prolactina e prolongamento do intervalo Q-T (CEFT, 2010).

1.2 Este fármaco é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), sendo recomendado somente em alguns casos e não na maioria, devido às falhas metodológicas significativas presentes nos estudos aleatorizados disponíveis, incluindo amostra reduzida de pacientes.

III – DISCUSSÃO

1. Primeiramente cumpre informar que para o tratamento da Esquizofrenia, 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, encontra-se disponível além do **Haloperidol**



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

oral, Haloperidol decanoato injetável (forma de liberação prolongada) e Clorpromazina na apresentação oral.

2. Quanto ao medicamento **Aripiprazol 10 mg (Aristab®)**, informamos que o mesmo 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.
3. No entanto, conforme informado acima, estão padronizados e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Esquizofrenia do Ministério da Saúde, e disponíveis na rede pública de saúde, inúmeras alternativas terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia.
4. 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. O aripiprazol é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral e, nos casos de esquizofrenia refratária, também não demonstrou superioridade em relação aos demais.**
5. No tratamento da esquizofrenia, a falha terapêutica pode ser 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: 1) Clorpromazina 300 a 1000 mg/dia ou tioridazina 400 a 800 mg/dia **por 3 meses consecutivos**; 2) Haloperidol: 6 a 15 mg/dia **por 3 meses consecutivos**, ou ainda pode ser definida com o uso de qualquer um dos fármacos considerados de pri-



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

meira linha de tratamento, **por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas**, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve.

6. **No entanto, apesar da informação de “já fez uso dos antipsicóticos típicos haloperidol, clorpromazina, tioridazina, Anatensol (flufenazina), periciazina, e antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, sendo que com o uso desses medicamentos a paciente apresentou muitos efeitos colaterais, intolerância, abandono do tratamento e recaídas”, não consta informação de forma pormenorizada sobre os tratamentos previamente instituídos, especificando dose e período de uso, se foram tentados os ajustes subsequentes na posologia, informações estas que poderiam servir de embasamento para verificação da falha terapêutica de acordo com o exposto na literatura científica, conforme escala BPRS-A, assim como não há qualquer esclarecimento detalhado sobre os efeitos adversos apresentados, sua duração e intensidade, bem como as tentativas de minimizar tais efeitos, que são inerentes às medicações antipsicóticas.**
7. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve **ficar reservada apenas** aos casos de **falha terapêutica comprovada** a todas as opções disponibilizadas na rede pública ou impossibilidade de uso, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando que não consta nos autos o período de uso dos medicamentos padronizados previamente utilizados, não sendo possível analisar com base no período constante na literatura científica, para que seja considerado um caso de refratariedade (além de não haver especificação da dose, ajustes posológicos e associações utilizadas); considerando que não informa o manejo clínico realizado frente ao in-



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

sucesso terapêutico e efeitos adversos apresentados com uso dos medicamentos utilizados previamente, conclui-se que, com base nos documentos remetidos a este Núcleo, **não é possível afirmar que ficou demonstrada a impossibilidade da paciente se beneficiar com todas as alternativas de tratamento padronizadas na rede pública de saúde, não tendo sido, portanto, contemplados os quesitos técnicos para a disponibilização do medicamento ora pleiteado, para atendimento ao caso em tela.**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e19_00.htm>. Acesso em 20 setembro 2019.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 20 setembro 2019.

SHOE, D.; PICKA.D.; KIRCH,D.G. Paranoia. National Institute of Mental Health EUA. Sociedade Brasileira de Psiquiatria Clínica. Disponível em: <<http://www.psiquiatriageral.com.br/tema/paranoia.htm>>. Acesso em 20 setembro 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 20 setembro 2019.