



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 240/2021

Vitória, 04 de março de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] em favor de
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Pinheiros – MM. Juiz de Direito Dr. Helthon Neves Farias – sobre o medicamento: **Palmi-tato de paliperidona (Invega sustenna®) 150 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial e documentos de origem médica (alguns desatualizados e outros sem data) juntados aos autos, o paciente encontra-se em tratamento especializado decorrente de quadro grave, compatível com esquizofrenia de curso crônico, incapacitante, com várias e repetidas recaídas clínicas, com comprometimento do pensamento (delírios e alucinações), comprometimento da capacidade executiva, cognitiva, comportamental, mudanças do humor, e no afeto (retraimento e embotamento grave). Diminuição progressiva de memória de trabalho, redução da capacidade de organização de sua rotina pessoal, familiar e social, entre outros. Já usou, em doses terapêuticas, os medicamentos Clozapina, Quetiapina, Haloperidol, Olanzapina, Neozine, apresentando reações adversas como: dislipidemia, ganho de peso, galactorreia, desmaios, queda de cabelo. Paciente refratário aos medicamentos disponíveis no SUS, sendo observado baixa resposta no controle sintomatológico, em especial no campo cognitivo e comportamental, mantendo o quadro de embotamento pessoal e social, sendo sugerido então o



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

- uso do medicamento Paliperidona com excelente resposta clínica. Consta informação de que paciente faz acompanhamento psicoterápico e psicofarmacológico, necessita de acompanhamento de terceiros em tempo integral para manutenção de sua autonomia.
2. Consta prescrição do medicamento pleiteado datada de 02/10/2019.
 3. Consta relatório de atendimento psicológico em 24/05/2018, emitido em papel timbrado do CMAEE "DÉBORAH MARIA COVRE", onde consta a seguinte informação: adolescente atendido apenas duas vezes neste setor que não é atendimento de saúde mental e sim para crianças e dificuldades de aprendizagens encaminhados pela escola.
 4. Consta indeferimento da SESA/GEAF/CEFT, datado de 19/12/19, pois não houve comprovação documental de uso de TODAS as apresentações disponibilizadas no PCDT de ESQUIZOFRENIA, bem como não houve relato de uso da medicação indicada no PCDT caso não adesão a medicação oral.

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.



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

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-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



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

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 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 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;



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

- 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 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. **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,



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

uma vez que a paliperidona corresponde a um metabólito ativo da risperidona.

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. 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 (1, 2 e 3mg), Clozapina (25 e 100 mg), Olanzapina (5 e 10 mg), Ziprasidona (40 e 80 mg) e Quetiapina (25, 100, 200 e 300 mg)**. Já na rede municipal de saúde, encontra-se disponível além do **Haloperidol oral, Haloperidol decanoato injetável (forma de liberação prolongada) e Clorpromazina na apresentação oral**.
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 de-



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

vem descrever a ocorrência de pelo menos um dos seguintes grupos: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia).

5. **Apesar de constar relato médico de que paciente “já usou, em doses terapêuticas, os medicamentos Clozapina, Quetiapina, Haloperidol, Olanzapina, Neozine, apresentando reações adversas como: dislipidemia, ganho de peso, galactorreia, desmaios, queda de cabelo”, além de não informar de forma pormenorizada o tempo de utilização com cada medicamento e a dose empregada, se foram tentados os ajustes subsequentes na posologia, associações utilizadas em cada período, não consta relato de uso de TODOS os medicamentos padronizados e disponíveis na rede pública de saúde para tratamento da Esquizofrenia, informações estas que poderiam servir de embasamento para verificação da falha terapêutica de acordo com o exposto na literatura científica. Da mesma forma não há esclarecimentos sobre quais os manejos clínicos realizados diante dos efeitos adversos relatados, considerando que tais efeitos (galactorreia, ganho de peso, tontura, etc..) são inerentes à classe dos medicamentos antipsicóticos, inclusive do medicamento pleiteado Paliperidona.**
6. **Ademais, não consta relato atual 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.**
7. **Considerando ainda informação no parecer da GEAF/CEFT de que NÃO houve comprovação documental de uso de TODAS as apresentações disponibilizadas no PCDT de ESQUIZOFRENIA, após consulta ao banco de dados da SESA, nesta data, constatamos que foi fornecido ao paciente em tela os medicamentos Olanzapina e Clozapina, sendo que atualmente o paciente está em uso apenas do medicamento Quetiapina. **Ou seja, não há comprovação de uso de todos os medicamentos padronizados e dis-****



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

poníveis na rede pública estadual de saúde para tratamento da esquizofrenia.

8. 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).
9. 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.
10. 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).
11. 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



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

curtos para fazer tal afirmativa.

12. Desta forma, entende-se que os medicamentos não padronizados, como o pleiteado, devem ficar reservados **apenas** para os casos de **refratariedade comprovada** as alternativas terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde.
13. **Frente ao exposto e considerando que os documentos de origem médica que versam acerca da necessidade do medicamento pleiteado estão desatualizados e sem data, com base apenas nos documentos remetidos a este Núcleo, não é possível afirmar que o medicamento pleiteado Paliperidona consiste em única alternativa de tratamento para o caso em tela, considerando que não há descrição que comprove a impossibilidade do paciente se beneficiar com as alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública, as quais devem, sempre que possível, ser a opção terapêutica inicial.**
14. Por fim, sugere-se que o Requerente seja encaminhado ao CAPS (Centro de Atenção Psicossocial) ou ao programa de saúde mental do município (na ausência de CAPS) e vinculado a este 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.

REFERÊNCIAS

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



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

Ministério da Saúde, 2020.

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 04 março 2021.

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 04 março 2021.

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=0La6MD-vzy&sig=TbLWjxRWMK2_U9exLCedT6ZQC8&hl=pt-BR&sa=X&ei=yvUrVOSbGu7msASwhoLoAw&ved=0CFUQ6AEwCA#v=onepage&q=ziprasidona%20ginecomastia%20e%20ganho%20de%20peso&f=true>. Acesso em 04 março 2021.

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_PUBV01_VP_CCDS%200113.pdf>. Acesso em 25 outubro 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 04 março 2021.



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

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 04 março 2021.

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.