



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1030/2019

Vitória, 08 de julho de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por [REDACTED]
[REDACTED] em favor de
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da Vara da Fazenda Pública Estadual de Colatina – MM. Juiz de Direito Dr. Menandro Taufner Gomes – sobre o medicamento: **Paliperidona (Invega sustenna®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial impetrada pelo MP. o Requerente com 21 anos apresenta quadro de esquizofrenia paranoide e necessita com urgência receber o medicamento de alto custo **Paliperidona (Invega sustenna®)**.
2. Às fls. 12 e 28 consta protocolo do atendimento data de solicitação 30/04/2019, farmácia cidadã estadual.
3. Às fls. 13 consta laudo médico emitido em 02/05/2019, papel timbrado Santa Casa de Misericórdia de Colatina, onde relata que paciente se encontra em internação psiquiátrica em hospital geral, tendo sua admissão no dia 22/04/2019, onde permanece, devido ao quadro de surto psicótico e agressividade contra terceiros sendo refratário ao tratamento psiquiátrico ambulatorial, necessitando com urgência da medicação Invega Sustenna 100mg, devido a eficácia apresentada durante seu uso na internação nosocomial e portanto sendo necessário sua continuidade após alta hospitalar. CID 10 F20.0.
4. Às fls. 14, 15 e 29 consta declaração médica, onde relata que paciente iniciou tratamento psiquiátrico no dia 13/12/2017, apresentando quadro súbito psicótico em agosto



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2017 com sintomas de alucinações auditivas, discurso desconexo, comportamento agitado e desinibido (come junto com os cachorros), não obedecia regras, falava que era Deus previamente (meses antes das crises) estava tendo discurso místicos. Parou com os estudos(faculdade); procuraram ajuda médica e foi medicado com risperidona 1mg + olanzapina 25mg (dose foi aumentada depois). Ficou agitado com escitalopram e parou com o uso, o paciente teve diagnóstico desde 2013(CID 10). O paciente em consulta inicial relatou que está com dor em MMSS? Ombros SIC queixou de mente vazia, sensação de não estar vivo, as vezes tinha sensações de vizinhos estarem falando dele, afirmou pensamentos de morte sem planejamento, humor triste, negou apatia, irritabilidade, negou alucinações, sono/dieta normal. Exame psíquico da primeira consulta. Aparência cuidada, foi cooperativo na consulta, consciente e orientado auto e alopsíquico euprosexico, linguagem preservada, pensamento e discurso ora desconexo e delirante e de cunho de despersonalização, pragmatismo e psicomotricidade preservada, humor triste, afeto congruente como humor, planos para o futuro e juízo crítico preservado. A conduta inicial foi de diminuir dosagem do alprazolam 1mg para 0,5ml e mantido olanzapina 10mg + risperidona 1mg. Negou alergias, doenças uso de álcool e tabagismo, possui história familiar de depressão. TC de crânio 13/03/18: normal. o paciente fez uso de olanzapina, risperidona e alprazolam, relata que a risperidona foi suspensa por queixa e de dificuldades na concentração anedonia diurna e efeitos extra-piramidais, assim como a olanzapina foi diminuída a dosagem porque se queixou de aumento de peso e dificuldades na concentração. Foi iniciado o medicamento Aristab (aripiprazol) 10mg(agosto 2018) apresentou estabilização clínica após uso do medicamento e melhora na concentração. Estava em uso de clomipramina 25mg 2 comprimidos ao dia + olanzapina 5mg/dia + carbolitium 300mg/dia + aristab 15mg. No início do mês de abril 2019, o paciente suspendeu o uso dos medicamentos por conta própria, iniciou quadro de agitação e comportamento hostil, humor irritável e agressividade verbal, insônia, discurso com delírios persecutórios; a família relatou que o mesmo estava rejeitando completamente os remédios e solicitaram internação psiquiátrica. Diante do quadro relatado, e da sua gravidade foi indicado internação psiquiátrica de urgência, e



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

- o mesmo encontra-se no momento internado em hospital público em Colatina, por relatos de familiares o mesmo tem recusado o uso de medicação oral, tem sido medicado com medicação injetável (haloperidol) estando algo sonolento.
5. Às fls. 16 consta receituário com prescrição do medicamento Paliperidona (Invega sustenna[®]) 150mg inicialmente e Paliperidona (Invega sustenna[®]) 100mg para manutenção.
 6. Às fls. 17 consta laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos junto ao SUS, CID F20.0 esquizofrenia paranoide, com solicitação do medicamento Paliperidona (Invega sustenna[®]) 150mg inicialmente e Paliperidona (Invega sustenna[®]) 100mg para manutenção.
 7. Às fls. 18 consta formulário para prescrição de medicamentos/ fórmulas nutricionais não padronizadas no SUS, CID F20.0 esquizofrenia paranóide. Com solicitação do medicamento Paliperidona (Invega sustenna[®]) 150mg inicialmente e Paliperidona (Invega sustenna[®]) 100mg para manutenção. Consta uso prévio de risperidona 1 – 3 mg, durante 6 meses, Olanzapina 10 mg (mais de 6 meses) e Haloperidol injetável durante a internação. Relata que o medicamento pleiteado apresenta boa tolerabilidade com poucos efeitos extrapiramidais em comparação aos outros antipsicóticos.
 8. Às fls. 23 consta ofício do Município de Colatina informando que não está padronizado na REMUME e nem na RENAME.
 9. Às fls. 25 e 26 consta indeferimento da SESA/CEFT.

I – 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).



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

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 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.



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

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 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).



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

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 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



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

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 **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, 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)**.
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**



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

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 fez uso de olanzapina, risperidona e alprazolam. Relata que a risperidona foi suspensa por queixa e de dificuldades na concentração, anedonia diurna e efeitos extra-piramidais, assim como foi diminuída a dosagem de olanzapina porque se queixou de aumento de peso. Foi iniciado o medicamento Aristab (aripiprazol) 10mg (agosto 2018) apresentou estabilização clínica após uso do medicamento e melhora na concentração. Estava em uso de clomipramina 25mg 2 comprimidos ao dia + olanzapina 5mg/dia + carbolítium 300mg/dia + aristab 15mg. No início do mês de abril 2019, o paciente suspendeu o uso dos medicamentos por conta própria, iniciou quadro de agitação e comportamento hostil, humor irritável e agressividade verbal, insônia, discurso com delírios persecutórios; a família relatou que o mesmo estava rejeitando completamente os remédios e solicitaram internação psiquiátrica. Diante do quadro relatado, e da sua gravidade foi indicada internação psiquiátrica de urgência, sendo que o mesmo se encontra no momento internado em hospital público em Colatina. Por relatos de familiares o mesmo tem recusado o uso de medicação oral, tem sido medicado com medicação injetável (haloperidol)”.
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 injetável (mesma forma farmacêutica da medicação pleitada)**, que apesar de ter sido citada no laudo como sen-



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

do utilizada, não há qualquer esclarecimento sobre quais os **efeitos apresentados e sua intensidade, bem como o manejo clínico realizado diante dos mesmos, além do período de tempo utilizado.**

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. 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 sistemáti-



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

cas 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 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.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando que não consta nos autos descrição detalhada sobre o período de tratamento com o medicamento injetável 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 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.



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 10 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 10 julho 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=0La6MD-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 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_PUBV01_VP_CCDS%200113.pdf>. Acesso em 10 julho 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 10 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 10 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.