

Nota Técnica 59389

Data de conclusão: 23/12/2021 16:39:59

Paciente

Idade: 39 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 59389

CID: F25 - Transtornos esquizoafetivos

Diagnóstico: Transtornos esquizoafetivos e Retardo mental leve

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Via de administração: IM

Posologia: paliperidona 75mg 1 (uma) ampola a cada 28 dias. Uso intramuscular.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Conforme consta em Protocolo Clínico de Transtorno Esquizoafetivo, há antipsicóticos tanto de uso oral quanto de uso intramuscular disponíveis pelo SUS (2). Mais precisamente, do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), estão disponíveis o cloridrato de clorpromazina, o haloperidol e o decanoato de haloperidol. Enquanto que do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) estão disponíveis risperidona, hemifumarato de quetiapina, cloridrato de ziprasidona, olanzapina e clozapina, e do Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, está disponível a tioridazina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 1.056,82

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, responsável pela maior parte de sua potência antipsicótica (18). Como outros antipsicóticos de segunda geração, acredita-se que o mecanismo de ação antipsicótico da paliperidona deva-se ao bloqueio de receptores de dopamina, mas também a inibição de receptores de serotonina no cérebro. Sabe-se que o bloqueio de receptores da dopamina diminui a agitação e ajuda no manejo de delírios e alucinações; contudo, pode resultar em efeitos colaterais extrapiramidais (como distonias, parkinsonismo, discinesia tardia e acatisia) e síndrome neuroléptica maligna. Além disso, o bloqueio de receptores de dopamina aumenta os níveis séricos de prolactina. Em termos práticos, o aumento de prolactina pode interferir no ciclo menstrual, causar lactação, reduzir o desejo sexual e diminuir a densidade óssea. O bloqueio dos receptores de serotonina, por sua vez, alivia ansiedade, irritabilidade, insônia e mitiga alguns efeitos colaterais extrapiramidais decorrentes do bloqueio dopaminérgico.

Para avaliação da eficácia e segurança da paliperidona em pacientes com Transtorno Esquizoafetivo, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, internacional e controlado por placebo incluiu 334 pacientes que, em um primeiro momento, foram estabilizados por meio da aplicação mensal de palmitato de paliperidona como monoterapia ou como terapia adjuvante a estabilizadores de humor ou antidepressivos (19). Após um período de estabilização de 13 semanas, os pacientes foram randomizados em dois grupos: palmitato de paliperidona mensalmente (n=164) ou placebo (n=170). O objetivo principal foi avaliar a eficácia do palmitato de paliperidona na prevenção de recaídas. O palmitato de paliperidona atrasou significativamente o tempo de recaída dos sintomas psicóticos, depressivos e maníacos em comparação com o placebo ($P<0,001$). Dessa forma, o risco de recaída foi 2,49 vezes maior no grupo utilizando placebo ($RR=2,49$; $IC_{95\%}$ 1,55-3,99; $P<0,001$). Ademais, o palmitato de paliperidona foi superior ao placebo na manutenção do funcionamento pessoal e social ($P=0,014$). Pacientes interromperam o tratamento com maior frequência no grupo manejado com palmitato de paliperidona (7,3% vs. 1,8%) em especial por fadiga, aumento da glicose no sangue, aumento de peso, rigidez musculoesquelética, acatisia, galactorréia, dermatite, distúrbio cognitivo e desconforto abdominal. Ganho de peso (13,0% vs. 6,0%) e aumento de prolactina (13,9% vs. 5,8%) foram os efeitos adversos mais frequentes no grupo tratado com palmitato de paliperidona quando comparado ao grupo em uso de placebo.

Revisão sistemática, publicada em 2019, avaliou evidências acerca da eficácia de antipsicóticos injetáveis em pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo (20). Foi encontrado apenas um estudo clínico acerca do palmitato de paliperidona. Concluiu-se que maior número de estudos são necessários para justificar a prescrição de palmitato de paliperidona. Sabe-se, portanto, que palmitato de paliperidona é superior ao placebo; contudo, segue incerta sua superioridade aos demais antipsicóticos.

Tendo em vista as semelhanças entre as entidades nosológicas Transtorno Esquizoafetivo e Esquizofrenia, é digno de nota o parecer da Comissão Nacional de Incorporação de

Tecnologias no SUS (CONITEC) acerca do uso de palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia (16,17). Trata-se de um parecer desfavorável à incorporação do palmitato de paliperidona, cuja recomendação seria a pacientes não aderentes ao tratamento oral. Argumentou-se que a não adesão ao tratamento medicamentoso não se deve exclusivamente à formulação do medicamento prescrito, mas também à eficácia, aos eventos adversos e à conjuntura socioeconômica do paciente. Além disso, o arsenal medicamentoso disponibilizado no SUS foi considerado suficiente para atender as necessidades dos portadores da doença.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Prolongar o tempo livre de recaída dos sintomas psicóticos, depressivos e maníacos

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: PALMITATO DE PALIPERIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A prescrição de palmitato de paliperidona para o caso em tela alicerça-se na ideia de que medicamentos injetáveis mensais aumentam a adesão ao tratamento quando comparados a medicamentos de uso diário e de que palmitato de paliperidona é um antipsicótico tão ou mais eficaz que os demais antipsicóticos disponíveis no SUS. São, contudo, pressupostos incertos. Primeiramente, a adesão a medicamentos deve-se à combinação de fatores associados ao paciente, ao ambiente e à medicação prescrita. Ou seja, tempo de doença e severidade dos sintomas, bem como fatores sociodemográficos e a impressão do paciente acerca da eficácia do medicamento são determinantes na adesão (23,24). Adesão, portanto, não se limita a formulação do medicamento prescrito. Nessa linha, a parte autora não esgotou as alternativas medicamentosas disponíveis pelo SUS. Além disso, não há evidência o bastante para embasar a prescrição de palmitato de paliperidona a pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo. Há ensaio clínico de pequeno porte evidenciando superioridade de palmitato de paliperidona ao placebo no que tange recaídas, sem comparações com outros antipsicóticos disponíveis no SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo [Internet]. 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/TranstornoEsquizoafetivo.pdf>
3. Tondo L, Vázquez G, Baethge C, Baronessa C, Bolzani L, Koukopoulos A, et al. Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. Acta Psychiatr Scand. 2016;133(1):34–43.
4. World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision. 2004;
5. Essali A, Haasan NA, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for

- schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1).
6. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):518–26.
 7. Tuunainen A, Wahlbeck K. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
 8. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):715–23.
 9. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3).
 10. Oh WK, Miao R, Vekeman F, Sung J, Cheng WY, Gauthier-Loiselle M, et al. Real-world characteristics and outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy versus androgen receptor-targeted therapy after failure of first-line androgen receptor-targeted therapy in the community setting. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(1):50–7.
 11. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gastó C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;
 12. Gigante AD, Lafer B, Yatham LN. Long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2012;26(5):403–20.
 13. Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca P-M. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry*. 2014;68(4):227–35.
 14. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1–24.
 15. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):347–55.
 16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>
 17. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: paliperidona para o tratamento de esquizofrenia. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Paliperidona_Esquizofrenia_22jul2016.pdf
 18. Greenberg WM, Citrome L. Paliperidone palmitate for schizoaffective disorder: a review of the clinical evidence. *Neurol Ther*. 2015;4(2):81–91.
 19. Fu D-J, Turkoz I, Simonson RB, Walling D, Schooler N, Lindenmayer J-P, et al. Paliperidone palmitate once-monthly injectable treatment for acute exacerbations of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):372.
 20. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;
 21. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, Fu D. Estimated medical cost reductions for paliperidone palmitate vs placebo in a randomized, double-blind relapse-prevention trial of patients with schizoaffective disorder. *J Med Econ*. 2015;18(8):629–36.
 22. Joshi K, Lin J, Lingohr-Smith M, Fu D. Medical cost-offset of once-monthly Paliperidone palmitate Monotherapy and adjunctive Therapy in 15-month trial. *Value Health*.

2015;18(3):A121.

23. Sendt K-V, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2015;225(1–2):14–30.

24. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4:91.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, INIC1, Página 33), a parte autora possui diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo e de Retardo Mental. É acompanhada pelo Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS) desde 2011. Apresentou, pelo menos, nove internações psiquiátricas prévias. Apresenta dificuldade de adesão a tratamentos por via oral. Por esse motivo, foi prescrito haloperidol decanoato (único fármaco antipsicótico injetável disponível pelo SUS) mas, em função de eventos adversos, preferiu-se por sua interrupção. Atualmente, encontra-se sintomática com pensamentos e comportamento desorganizado. Nesse contexto, pleiteia o fármaco palmitato de paliperidona.

O Transtorno Esquizoafetivo apresenta prevalência estimada de 0,3% na população (1,2). Trata-se de uma entidade nosológica controversa por compartilhar inúmeras características com Esquizofrenia e com Transtornos de Humor (3). De fato, muitos estudos acerca da Esquizofrenia também englobam pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo (2). Segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID 10), elaborada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo pressupõe a ocorrência simultânea de sintomas tanto para o diagnóstico de Esquizofrenia e quanto para diagnóstico de Transtorno de Humor sem, contudo, exibir critérios o bastante para se estabelecer diagnóstico nem de Esquizofrenia nem de Transtorno de Humor (4). Em contraste, no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o Transtorno Esquizoafetivo caracteriza-se pela ocorrência de episódios mania ou depressão e de sintomas da fase ativa da esquizofrenia (como psicose), antecédidos ou seguidos de pelo menos duas semanas de delírios ou alucinações sem sintomas proeminentes de humor (1).

Embora guarde importantes semelhanças com a Esquizofrenia, no Transtorno Esquizoafetivo os sintomas tendem a ser menos graves e menos persistentes, acarretando em menor impacto no funcionamento social do paciente (1). Ainda assim, para pacientes com diagnóstico de Transtorno Esquizoafetivo, o risco de suicídio ao longo da vida é de 5%.

Divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo ratifica que agentes antipsicóticos, associados ou não a estabilizadores de humor, são medicamentos de primeira linha no tratamento de Transtorno Esquizoafetivo (2). Em caso de falha terapêutica, sugere-se segunda tentativa com outro antipsicótico. Na refratariedade de dois antipsicóticos, recomenda-se o uso de clozapina. Em estudos comparativos entre antipsicóticos, clozapina apresentou superioridade evidente (5–10). Ainda em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Esquizoafetivo, coloca-se que na impossibilidade de adequada adesão à medicação de uso oral, pode-se trocar para fármaco injetável de uso mensal: o decanoato de haloperidol (2). O uso de antipsicóticos injetáveis objetiva facilitar adesão ao tratamento medicamentoso. Estima-se que entre 10 e 60% de pacientes diagnosticados com Transtorno Esquizoafetivo não utilizam adequadamente o tratamento prescrito (11). A irregularidade no uso de medicamentos aumenta risco de

recaídas, de suicídio e de internações (12,13). De fato, a troca de medicamentos de uso diário para uso mensal – ou seja, de uso oral para uso injetável – foi associada a menor número de recaídas e de internações (14,15).