Nota Técnica 82491

Data de conclusão: 29/06/2022 15:29:19

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rondinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 82491

CID: F20 - Esquizofrenia

Diagnóstico: Esquizofrenia

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: PALIPERIDONA

Via de administração: VO

Posologia: paliperidona 9 mg 1x/dia contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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: PALIPERIDONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: as alternativas risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina, clozapina, clorpromazina, tioridazina, haloperidol e decanoato de haloperidol estão disponíveis no SUS (5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PALIPERIDONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 834,39

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PALIPERIDONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PALIPERIDONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A paliperidona é o primeiro metabólito ativo da risperidona, fármaco disponível na rede pública, responsável pela maior parte de sua potência antipsicótica (18,19). 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.
Nussbaum & Stroup (2008) realizaram revisão sistemática, do grupo Cochrane, acerca da utilização de paliperidona (de uso oral diário) para tratamento de esquizofrenia (20). Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados, somando 2.567 participantes. Paliperidona mostrou-se mais eficaz do que placebo na melhora do estado global do paciente (n=1.420, 4 estudos, RR 0,69 IC95% 0,63-0,75; NNT 5 IC95% 4-6) e na redução de recorrência de episódios psicóticos (n=1.918, 7 estudos, RR 0,47 IC95% 0,34-0,66; NNT 17 IC95% 14-26) do que placebo. Contudo, paliperidona foi associada a maiores taxas de taquicardia (n=1.638, 5 estudos, RR 1,88 IC95% 1,28-2,76; NNH 21, IC95% 11-90), de aumento de prolactina em homens (n=413, 4 estudos, RR 27,68 IC95% 23,66-31,69) e em mulheres (n=252, 4 estudos, RR 87,39 IC95% 74,27-100,51), de sintomas extrapiramidais (n=1.680, 6 estudos, RR 2,27, IC95% 1,31-3,95; NNH 28, IC95% 12-111) e de ganho de peso (n=769, 4 estudos, RR 1,07 IC95% 0,65-1,49) em comparação ao placebo. Quando comparada à olanzapina, medicamento disponível pelo SUS, a paliperidona não se mostrou mais eficaz (n=1.332, 3 estudos, RR 1,04 IC95% 0,89-1,21) (20). Ademais, participantes de ambos os grupos apresentaram risco similar de recorrência de sintomas psicóticos (n=1.327, 3 estudos, RR 1,07 IC95% 0,64-1,76). Nessa linha, outros estudos também mostraram que a paliperidona não exibiu eficácia superior à risperidona e à quetiapina (20).
Mais recentemente, Leucht e colaboradores (2013) realizaram revisão sistemática e meta-análise acerca da eficácia de múltiplos fármacos antipsicóticos no tratamento de esquizofrenia (21). Avaliou-se eficácia por meio de escala de sintomas positivos e negativos de esquizofrenia, bem como escala de impressão global do estado do paciente, de qualidade de vida e de funcionamento social. Foram incluídos 167 ensaios clínicos randomizados, totalizando 28.102 participantes. Novamente, em comparações indiretas, a paliperidona mostrou-se igualmente eficaz aos medicamentos disponíveis pelo SUS (risperidona, olanzapina, quetiapina) no controle de sintomas da esquizofrenia, na qualidade de vida e em funcionamento social. Tal resultado vai ao encontro de outras meta-análises disponíveis na literatura (22,23).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: eficácia superior ao placebo, e equivalente às alternativas disponíveis no SUS, na redução de sintomas positivos da

esquizofrenia.

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

Conclusão

Tecnologia: PALIPERIDONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Conforme exame das evidências científicas, há múltiplas alternativas medicamentosas para o manejo de esquizofrenia com eficácia e tolerabilidade comparáveis à paliperidona. Dentre elas, opções disponibilizadas pelo SUS. O caso em tela, portanto, não esgotou as alternativas disponíveis. Mesmo diante da refratariedade comprovada às alternativas disponíveis pelo SUS, o parecer segue desfavorável dada a ausência de embasamento científico para a prescrição de paliperidona no tratamento de esquizofrenia super-refratária.
É digno de nota, ainda que, mesmo cientes de que a parte iniciou tratamento por meios próprios, apresentou melhora descrita em laudo médico e pleiteia a manutenção do tratamento, ratificamos o presente parecer desfavorável. Trata-se, nesse ponto, uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos, a decisão alicerça-se na literatura médica a fim de evitar vieses. Dentre eles, destaca-se o viés de causalidade, em que há um fator de confusão que distorce a associação real entre exposição e desfecho. Tal viés é reduzido em, por exemplo, estudos randomizados, nos quais as variáveis de confusão estão igualmente distribuídas entre grupos. Ou seja, no caso em tela, é possível que a mudança de antipsicótico para paliperidona seja uma variável confundidora e que tal benefício deva-se a, por exemplo, mudanças do ambiente, da trajetória natural da doença ou de outros medicamentos. Ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Por fim, considerou-se que um parecer favorável com base em benefícios da manutenção de tratamento fornecido por meios próprios poderia acarretar em agravamento de iniquidades, trazendo vantagens aos indivíduos com condições de financiar o início de seu tratamento.
Notou-se, também, que foram juntadas ao processo mais de uma prescrição médica de escitalopram, emitidas por diferentes prescritores. Trata-se, possivelmente, de uma fragilidade na atenção à saúde dessa paciente, caracterizada pela falta de uma coordenação do cuidado e um profissional (ou equipe) de referência na integração dos múltiplos cuidados. A coordenação do cuidado é a organização entre diversos serviços e ações relacionados à atenção em saúde, que independente do local onde sejam prestados, estejam articulados para garantir uma assistência adequada ao paciente. Atualmente, um dos maiores problemas na assistência à saúde é a fragmentação do cuidado, que gera riscos, falhas na qualidade e custos desnecessários. Por isso, sugerimos que a paciente seja vinculada à uma equipe de atenção primária e, se necessário, a um serviço de atenção à saúde mental do SUS, nos quais poderá receber um cuidado menos fragmentado e com o uso das tecnologias em saúde disponíveis.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C,

Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
2. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30(1):67–76.
3. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esquizofrenia [Internet]. 2013. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf
5. 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
6. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9):868–72.
7. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. Can J Psychiatry. 2017;62(9):604–16.
8. Gillespie AL, Samanaite R, Mill J, Egerton A, MacCabe JH. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? A systematic review. BMC Psychiatry. 2017;17(1):1–14.
9. Morrison AP, Pyle M, Gumley A, Schwannauer M, Turkington D, MacLennan G, et al. Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2018;5(8):633–43.
10. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318–78.
11. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2012;22(3):165–82.
12. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. Schizophr Bull. 2012;38(5):1003–11.
13. Taylor D, Smith L, Gee S, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic–a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2012;125(1):15–24.
14. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med. 2006;354(5):472–82.
15. Wagner E, Löhrs L, Siskind D, Honer WG, Falkai P, Hasan A. Clozapine augmentation strategies–a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. J Psychopharmacol (Oxf). 2019;33(4):423–35.
16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, Birnbaum ML, Kane JM, Leucht S. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):675–84.
17. 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
18. Greenberg WM, Citrome L. Paliperidone palmitate for schizoaffective disorder: a review of

the clinical evidence. Neurol Ther. 2015;4(2):81–91.
19. de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. Psychosomatics. 2010;51(1):80–8.
20. Nussbaum AM, Stroup T. Oral paliperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2).
21. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011;127(1–3):83–92.
22. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2013;382(9896):951–62.
23. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2016;73(3):199–210.

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 de médico psiquiatra (Evento 1, ATESTMED7, Página 2), a parte autora, com 32 anos de idade, possui diagnóstico de Esquizofrenia comórbida a sintomas depressivos e ansiosos. Por esse motivo, encontra-se em uso de paliperidona 9 mg ao dia, quetiapina 200mg ao dia e venlafaxina 150mg ao dia. Segundo laudo de outro médico psiquiatra (Evento 1, ATESTMED7, Página 3), realizou tratamento prévio com haloperidol, clorpromazina, risperidona, olanzapina e clozapina. Atualmente, está estável, com boa resposta à paliperidona. Não foram descritas as doses utilizadas, nem mesmo o tempo de uso e o motivo da interrupção de terapias anteriores. Nesse contexto, pleiteia em processo o medicamento paliperidona para tratamento de esquizofrenia paranoide.
A esquizofrenia está entre as dez doenças médicas mais incapacitantes e, consequentemente, com maior impacto econômico (1). Mundialmente, a prevalência de esquizofrenia é de 1% e a incidência anual de 1,5 novos casos para cada 10.000 habitantes (2). A esquizofrenia caracteriza-se por sintomas positivos, como alucinações ou delírios; por discurso desorganizado; por sintomas negativos, como afeto embotado ou incongruências nas respostas emocionais; e por deficiências na cognição, incluindo atenção, memória e funções executivas (3). Tem-se, portanto, importantes prejuízos no funcionamento social e ocupacional. Os primeiros sintomas normalmente aparecem durante a adolescência e início da vida adulta: entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres (4).
Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Esquizofrenia, publicado pelo Ministério da Saúde, utilizam-se medicamentos antipsicóticos como tratamento de primeira linha para esquizofrenia (4). Há, atualmente, múltiplos fármacos antipsicóticos disponíveis pelo SUS. Mais precisamente, haloperidol, clorpromazina, decanoato de haloperidol, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina. Diretrizes nacional e internacionais indicam que todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento inicial de esquizofrenia, sem ordem de preferência (5–7). Em caso de falha terapêutica, recomendam uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico. Diante da refratariedade apelo menos dois medicamentos, bem como risco alto de suicídio ou de discinesia tardia, sugerem clozapina. Tais pacientes (refratários a dois antipsicóticos) representam cerca de um

terço do total e apresentam patologia chamada de esquizofrenia refratária.
Ainda que careçam informações para estabelecer refratariedade, é possível que o caso em tela exiba quadro super-refratário, ou seja, refratário ao antipsicótico clozapina, situação denominada de esquizofrenia refratária à clozapina e definida como resposta incompleta ao tratamento com clozapina, utilizada na dose mínima de 400 mg ao dia, pelo período de, pelo menos, 12 semanas, exceto se toxicidade intolerável (8). Entre um terço e metade dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária não apresentarão resposta completa à clozapina, tanto por ineficácia quanto por toxicidade intolerável (9,10). Nesses casos, a conduta é controversa. Recomenda-se a combinação com outro antipsicótico (11–14) ou com eletroconvulsoterapia (ECT) (15,16).