



ESTADO DE GOIÁS
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

PROTOCOLO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) COMPLEMENTARES DE ESQUIZOFRENIA NO ESTADO DE GOIÁS – versão novembro/2023

Autoria: Dr. Rodrigo Bernini de Brito, médico psiquiatra e pós-doutor em Psicofarmacologia

Revisão: Me. Aurélio de Melo Barbosa, fisioterapeuta e doutorando em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Este protocolo estadual complementa o PCDT do Ministério da Saúde e ambos devem ser considerados como referência diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde, em Goiás, para o atendimento de pessoas com o transtorno de saúde supracitado. Este protocolo foi atualizado em novembro de 2023, conforme recomendações da Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde de Goiás.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que ocorre em cerca de 1% da população, independente de nível sociocultural. É caracterizada por períodos de intensas distorções do pensamento e da percepção (surto) e pela inadequação e embotamento do afeto. Ao longo do tempo, pode aparecer prejuízos cognitivos em uma parcela significativa dos pacientes, principalmente os que não seguem tratamento regular (1, 2).

Embora cerca de 80% dos pacientes se recupere de um primeiro surto (1) sem maiores sequelas, o curso da doença é variável: aproximadamente 30% dos casos apresentam recuperação completa ou quase completa, cerca de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e cerca de 30% com perda importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo (2).

A não adesão ao tratamento em pacientes em uso de antipsicóticos é comum, estimando-se uma taxa de abandono do tratamento de até 25% nos primeiros dez dias após a saída de uma hospitalização psiquiátrica (o que duplica o risco de uma nova hospitalização) e de mais de 50% após um ano (3). Estes pacientes estão sujeitos a mais recaídas, maior frequência e duração das internações e evolução desfavorável da doença (4,5).

Os antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado ou injetáveis intramusculares de depósito promovem melhor evolução global em relação às medicações orais (6) e redução dos dias de exacerbação aguda, que não requerem hospitalização (7). O número de hospitalizações em estudos de um ano de seguimento, obtiveram uma redução de 78% (8) e de 78,8% (9) em estudos que utilizaram o palmitato de paliperidona como antipsicótico injetável de efeito prolongado. Ainda, uma diminuição do tempo de internação (89,4%), do número de urgências (79,1%) e redução no uso de medicamentos associados (9).

A Paliperidona é um antipsicótico atípico da classe dos benzisoxazólicos, que apresenta antagonismo potente a receptores D2 de dopamina e 5HT2A de serotonina. Não é considerada como tendo afinidade por outros receptores de serotonina. Também antagoniza receptores adrenérgicos alfa 1 e alfa 2. A Paliperidona tem pouco

potencial para sobre receptores histaminérgicos H1 e não tem afinidade para receptores adrenérgicos beta 1 e beta 2 colinérgicos (10, 11).

O Palmitato de Paliperidona, quando comparado com outros antipsicóticos de depósito, possui algumas vantagens, tais como (11, 12):

- Seu início de ação ocorre ainda na primeira semana de uso.
- Boa tolerabilidade no local da aplicação.
- Sintomas extrapiramidais mais amenos e transitórios que o Haloperidol.
- Reduz a necessidade de aplicações frequentes, o que diminui a incidência de episódios agressivos.
- Reduz significativamente os cuidados de enfermagem, mesmo dentro de clínicas especializadas ou hospitais os pacientes falham com o uso da medicação via oral (VO).
- Facilita a adesão ao tratamento, o que representa menos recaídas, diminuindo assim os riscos de agravamento clínico e nas relações familiares e sociais.
- Único com uma formulação trimestral que facilita a posologia e adesão ao tratamento.

O objetivo deste protocolo clínico estadual é complementar o PCDT nacional do Ministério da Saúde, bem como regulamentar a dispensação de suspensão injetável de liberação prolongada de Palmitato de Paliperidona para os pacientes com esquizofrenia, atendidos no Estado de Goiás, que já fracassaram nas tentativas de controle da doença com o uso de outros antipsicóticos (quer os de uso oral quanto o decanoato de haloperidol, injetável de depósito), como forma de reduzir os gastos com hospitalizações psiquiátricas potencialmente evitáveis.

2 CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

- F20.0 Esquizofrenia paranoide.
- F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
- F20.2 Esquizofrenia catatônica
- F20.3 Esquizofrenia indiferenciada
- F20.5 Esquizofrenia residual
- F20.6 Esquizofrenia simples
- F20.8 Outras esquizofrenias

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esquizofrenia é clínico e baseado nos critérios de classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10 (2). Essa classificação descreve critérios gerais que precisam ser atendidos, sendo o primeiro deles a presença de sintomas, e o segundo, a exclusão de determinadas condições. A classificação utiliza o descritor "G" para critérios gerais de cada grupo diagnóstico. O critério "sintomas" (G1) é dividido em 2 tipos: sintomas mais específicos (no qual a presença de um deles é suficiente) e outros menos específicos e que ocorrem em outros transtornos (nos quais são necessários 2 ou mais). Desta maneira, os sintomas dos critérios G1 devem ser preenchidos juntamente com a exclusão de diagnósticos de outros agravos descritos em G2.(2)

No G1, pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados no item [1] ou pelo menos dois grupos dos sintomas e sinais listados no item [2] devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias) (2).

[1] Sintomas de maior hierarquia (2):

- eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento;
- delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos;
- percepção delirante;
- vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;
- delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

[2] Sintomas de menor hierarquia (2):

- alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos 1 mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;
- neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor;
- sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico).

No G2, são utilizadas as cláusulas de exclusão diagnóstico mais comuns (2):

- Se o paciente também preenche os critérios para episódio maníaco, episódio depressivo ou misto, os critérios listados nos itens [1] e [2] supracitados devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolva.
- O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica ou a intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas. Na avaliação da presença dessas experiências subjetivas e comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subculturalmente influenciados ou um nível de inteligência abaixo do normal.

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Será incluído neste protocolo somente o paciente que atender a todos os itens descritos abaixo:

1. Cumpre os critérios diagnósticos de esquizofrenia, conforme a seção “3 Diagnóstico”.
2. Está cadastrado no Sistema Informatizado de Dispensação de Medicamentos da Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa, sendo acompanhado regularmente quanto ao uso dos medicamentos utilizados na esquizofrenia;
3. Fez uso de, pelo menos, 2 (dois) antipsicóticos de segunda geração (ASG), tendo apresentado Falha terapêutica e/ou Intolerância a esses medicamentos, evidenciadas por meio do histórico de uso e dos valores da escala de BPRS antes e depois do tratamento, dentre outros;
4. Já utilizou o antipsicótico Clozapina, em caso de refratariedade a pelo menos 2 (dois) outros antipsicóticos, sem resultados satisfatórios devidamente documentados, com informações descritas em relatório médico;

OU

1. Cumpre os critérios diagnósticos de esquizofrenia, conforme a seção “3 Diagnóstico”.
2. Está cadastrado no Sistema Informatizado de Dispensação de Medicamentos da Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa, sendo acompanhado regularmente quanto ao uso dos medicamentos utilizados na Esquizofrenia;

3. Teve dificuldade na adesão ao tratamento via oral com os medicamentos disponíveis e já fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme descrito na seção 8 do PCDT do Ministério da Saúde (2), por isto seu tratamento foi mudado para um antipsicótico injetável de efeito prolongado;
4. Teve Falha e/ou Intolerância no tratamento com um dos antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado disponíveis e já fornecidos pelo SUS (decanoato de haloperidol ou outro antipsicótico injetável de efeito prolongado disponibilizado pela Secretaria Municipal de Saúde, conforme lista da REMUME – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais), com informações devidamente descritas em relatório médico.

Considera-se, neste protocolo, os seguintes conceitos referentes à:

- Falha Terapêutica: definida como o uso de qualquer fármaco por pelo menos 6 (seis) semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30 % na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale - BPRS);

- Intolerância: presença de eventos adversos indesejáveis e persistentes que impossibilitam a continuidade do uso de um medicamento (exemplos: sintomas extrapiramidais, citopenia, alterações hormonais etc.)

Para pacientes que cumprirem os critérios de inclusão, realizarem tentativa de tratamento com Palmitato de Paliperidona e sofrerem Falha terapêutica, intolerância ou baixa adesão ao tratamento, deve ser feita tentativa terapêutica com outro medicamento antipsicótico disponível no SUS. As orientações do PCDT do Ministério da Saúde (2) devem ser seguidas.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo:

- Pacientes com histórico de hipersensibilidade ou efeitos colaterais com uso oral de Paliperidona.
- Pacientes com histórico de hipersensibilidade ou efeitos colaterais com uso oral de Risperidona.
- Pacientes com idade inferior aos 18 anos.
- Pacientes que abandonarem o acompanhamento.

6 CASOS ESPECIAIS

Considerar as orientações do PCDT do Ministério da Saúde (2):

“Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com risco de suicídio atual e aqueles que desenvolverem discinesia tardia com repercussão significativa deverão ser tratados com clozapina.

A depressão pós-esquizofrênica é um subtipo de esquizofrenia peculiar, por classificar casos em que um episódio depressivo eventualmente prolongado ocorre ao fim de uma afecção esquizofrênica. Apesar de que alguns sintomas esquizofrênicos “positivos” ou “negativos” ainda devam estar presentes, eles não dominam mais o quadro clínico. Esse tipo de estado depressivo se acompanha de um maior risco de suicídio. O diagnóstico é excluído no caso de o paciente não apresentar mais nenhum sintoma esquizofrênico, quando então se deve fazer um diagnóstico de episódio depressivo. Se os sintomas esquizofrênicos ainda são aparentes e proeminentes, deve-se manter o diagnóstico da forma clínica apropriada da esquizofrenia (2).

Essa condição caracteriza um transtorno pouco frequente (inexistem dados acurados de sua prevalência), com características diagnósticas diferentes das dos outros subtipos de esquizofrenia, bem como com características de tratamento diferentes (com indicação de uso de antidepressivos e de antipsicóticos).”

7 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

De maneira geral, o paciente com esquizofrenia deve receber tratamento com intervenções psicossociais, conforme recomendações e sugestões da APA (*American Psychiatric Association*) (13).

São recomendações da APA (13) que pacientes com esquizofrenia:

- que estão passando por um primeiro episódio de psicose sejam tratados em um programa coordenado de cuidados especializados;

- sejam tratados com terapia cognitivo-comportamental para psicose (TCCp);
- recebam psicoeducação;
- recebam serviços de apoio ao emprego/trabalho;
- recebam tratamento comunitário assertivo se houver um histórico de baixo envolvimento social/ comunitário, que leve a recaídas frequentes ou rupturas sociais (por exemplo, falta de moradia; dificuldades legais, incluindo prisão).

São sugestões da APA (13) que pacientes com esquizofrenia:

- tenham contato contínuo com a família recebam intervenções familiares;
- recebam intervenções destinadas a desenvolver habilidades de autogestão e melhorar a recuperação orientada para a pessoa;
- recebam reabilitação cognitiva;
- quando tiverem objetivo terapêutico de funcionamento social aprimorado, recebam treinamento de habilidades sociais;
- sejam tratados com psicoterapia de suporte.

8 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O início do tratamento farmacológico está condicionado à prescrição realizada por psiquiatra.

8.1 Medicamento

Suspensão injetável de liberação prolongada mensal de Palmitato de Paliperidona em seringas preenchidas contendo 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg.

Suspensão injetável de liberação prolongada trimestral de Palmitato de Paliperidona em seringas preenchidas contendo 175 mg, 263 mg, 350 mg ou 525 mg.

8.2 Esquema de Administração

Para chegar-se ao estado de equilíbrio mais rapidamente (12), a dose inicial recomendada da suspensão injetável de liberação prolongada mensal de palmitato de paliperidona é de 150 mg no dia 1 de tratamento e 100 mg uma semana depois (dia 8). Ambas administradas no músculo deltóide.

A terceira e demais injeções ocorrerão a cada 30 dias (a contar do dia 8), aproximadamente, e podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo. A dose então poderá ser ajustada para 50, 75 ou 150 mg, com base na tolerabilidade e na eficácia para o paciente em particular. Novos ajustes de dose poderão ocorrer a cada mês. Ao se fazer o ajuste da dose, as características de liberação prolongada do medicamento devem ser consideradas, uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode tardar a se mostrar evidente (11).

O Palmitato de Paliperidona mensal é formulado como uma suspensão aquosa de ação prolongada para injeção intramuscular (equivalente a 100mg/ml) para ser liberado de uma maneira controlada, iniciando no dia 1 e durando por pelo menos 4 meses. A partir da injeção, inicialmente a taxa de absorção aumenta razoavelmente rápido, subsequentemente atingindo uma fase de influxo mais ou menos constante (até 1 a 2% da dose/dia) por aproximadamente 2 semanas, e declinando uniformemente depois disso (11).

Os pacientes que receberem o Palmitato de Paliperidona mensal por pelo menos 4 meses e apresentarem estabilidade de resposta clínica e tolerância ao medicamento podem, então, passar a receber o Palmitato de Paliperidona trimestral. O Palmitato de Paliperidona trimestral deve ser iniciado no dia agendado para

administração da formulação mensal, e após a primeira administração da formulação trimestral as demais injeções ocorrerão a cada 90 dias, aproximadamente, e podem ser administradas no músculo deltoide ou no músculo glúteo. Os ajustes de dose poderão ocorrer a cada três meses. Ao se fazer o ajuste da dose, as características de liberação prolongada do medicamento devem ser consideradas, uma vez que o efeito completo do ajuste da dose pode tardar a se mostrar evidente (14).

A conversão da dose do Palmitato de Paliperidona mensal para o trimestral deve ser feito de acordo com a tabela 1 (14).

Se a última dose da injeção mensal de palmitato de paliperidona for:	Iniciar Invega Trinza[®] com a seguinte dose:
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Tabela 1. Conversão da última dose mensal do medicamento injetável palmitato de paliperidona para o medicamento injetável palmitato de paliperidona trimestral usando 3,5 como um multiplicador.

Os antipsicóticos orais prévios podem ser descontinuados gradualmente na ocasião da iniciação do tratamento com palmitato de paliperidona.

8.3 Tempo de Tratamento

O tratamento é contínuo e deverá ser mantido mesmo em caso de remissão sintomática, com o objetivo de evitar novos episódios e assegurar controle dos sintomas.

8.4 Critérios de interrupção

- Julgamento clínico, em acordo com o paciente;
- Falta de eficácia;
- Sinais ou sintomas de síndrome neuroléptica maligna: hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, alteração da consciência e níveis elevados de creatinofosfoquinase sérica, mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.
- Sinais e sintomas de discinesia tardia;
- Reações de hipersensibilidade;
- Queda clinicamente significativa de leucócitos na ausência de outros fatores causadores;
- Outros efeitos colaterais em que o julgamento clínico considerar que superam os benefícios esperados.

8.5 Benefícios Esperados

- Diminuição dos sintomas positivos (alucinações, delírios, agitação psicomotora);
- Melhora ou estabilização (não piora) dos sintomas negativos (embotamento afetivo, prejuízo psicomotor, discurso empobrecido);
- Maior organização conceitual;
- Melhora do funcionamento global.

9 MONITORIZAÇÃO

- Hiperglicemia, diabetes mellitus e exacerbação da diabetes pré-existente foram relatadas durante o tratamento com Paliperidona. Qualquer paciente tratado com antipsicóticos atípicos, incluindo a Suspensão Injetável de Paliperidona, deve ser monitorado para os sintomas de hiperglicemia e diabetes mellitus.
- Foi observado ganho de peso com o uso de antipsicóticos. Recomenda-se monitoramento do peso.
- Casos de tromboembolismo venoso (TEV) foram relatados com medicamentos antipsicóticos. Já que pacientes tratados com antipsicóticos frequentemente apresentam fatores de risco adquiridos para TEV, todos os possíveis fatores de risco para TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com Suspensão Injetável de Paliperidona e medidas preventivas devem ser tomadas.
- Como ocorre com outros antipsicóticos, Suspensão Injetável de Paliperidona deve ser usado com cautela em pacientes com história de convulsões ou outras condições que potencialmente reduzem o limiar de convulsão.
- Pacientes idosos com psicose decorrente de demência, tratados com drogas antipsicóticas têm risco aumentado de morte. Suspensão Injetável de Paliperidona não está aprovado para uso em pacientes com psicose decorrente de demência.
- Eventos de leucopenia, neutropenia e agranulocitose foram relatados com agentes antipsicóticos, incluindo Suspensão Injetável de Paliperidona. Agranulocitose foi relatada muito raramente (< 1/10.000 pacientes) durante a vigilância pós-comercialização. Pacientes com histórico de baixa contagem de células brancas do sangue clinicamente significativa ou leucopenia/neutropenia induzida por medicamento devem ser monitorados durante os primeiros meses de tratamento e deve-se considerar a descontinuação de Suspensão Injetável de Paliperidona ao primeiro sinal de queda clinicamente significativa nas células brancas do sangue na ausência de outros fatores causadores. Pacientes com neutropenia clinicamente significativa devem ser cuidadosamente monitorados para febre ou outros sintomas ou sinais de infecção e tratados imediatamente se tais sintomas ou sinais ocorrerem. Pacientes com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 1X 10⁹/L) devem descontinuar Suspensão Injetável de Paliperidona e ter suas contagens de células brancas do sangue acompanhadas até sua recuperação.
- Para pacientes com comprometimento renal leve, recomenda-se que a iniciação de Suspensão Injetável de Paliperidona seja com a dose de 100 mg no dia 1 do tratamento e 75 mg uma semana depois, ambas administradas no músculo deltoide. Depois, serão administradas injeções mensais de 50 mg no músculo deltoide ou no músculo glúteo. Não se recomenda o uso de Suspensão Injetável de Paliperidona em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave.

10 ACOMPANHAMENTO E ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da esquizofrenia não tem tempo determinado. O período de reavaliação é individualmente indicado, ocasião em que o médico avaliará a efetividade e a segurança do tratamento.

As injeções devem ser administradas periodicamente (mensal ou trimestral, segundo forma de apresentação prescrita) por um profissional de saúde e em local credenciado pelo Estado de Goiás.

11 JUSTIFICATIVA DE INCORPORAÇÃO DE PALMITATO DE PALIPERIDONA

O termo *the revolving door phenomenon* (o fenômeno da porta-giratória) entrou para a literatura psiquiátrica em 1960, para se referir as hospitalizações de repetição. Estas ocorrem na grande maioria das vezes em decorrência

de um tratamento extra-hospitalar aquém do mínimo necessário. Tal fenômeno é responsável por grande parte da sobrecarga na atenção à saúde mental (15, 16) e decorre do fato de que dois terços dos pacientes não tomam nem 70% do que lhe foi prescrito, sugerindo uma baixa adesão aos tratamentos prescritos (3, 17). O uso insuficiente do antipsicótico aumenta o risco de recaídas e hospitalizações em 4 a 5 vezes, quando comparado ao grupo aderente à medicação (18).

Estudos realizados no Brasil demonstraram que esta realidade não é diferente: Silva et al (19) descrevem taxas de readmissão no Brasil que variam de 30 a 59%, nos primeiros quatro meses após a alta hospitalar. Estes índices são particularmente importantes para os planejadores de saúde pública dado que 81,5% dos pacientes com esquizofrenia tiveram a cobertura do SUS (20).

Daltio et al. (21) calculou em 4.083,50 dólares americanos o custo direto anual da recaída em esquizofrenia, por paciente em hospital público de São Paulo, em 2006. Ainda, segundo a mesma autora, os custos gerais por paciente por dia no hospital público foram pelo menos sete vezes maior em comparação com o centro de saúde mental comunitária.

De forma geral, no Brasil, o custo anual da esquizofrenia, especialmente com recaídas no tratamento da esquizofrenia, é estimado em 1,07 bilhões de reais, com aproximadamente 2/3 deste valor sendo atribuído a custos diretos com saúde cobertos pelo SUS, que corresponde a custo de 722,6 milhões de reais associado a despesas com internações por recaídas (22). As recaídas estão muitas vezes associadas à baixa adesão aos antipsicóticos orais.

A responsabilidade do SUS no atendimento a pacientes com doenças mentais, especialmente esquizofrenia, é bastante significativa. Segundo dados do Estado de São Paulo de 1998 disponíveis no DATASUS, cerca de 85% dos pacientes com essa condição são atendidos no sistema de saúde público, correspondendo a um custo direto anual de R\$ 222 milhões (2,2% do total de gastos em saúde do Estado), sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% as internações psiquiátricas (20). O impacto econômico da esquizofrenia para os Estados seria certamente ainda maior se os custos fossem ajustados para o ano de 2016.

Visto que a assistência à Saúde Mental é prestada primordialmente pelos municípios e estados, percentual significativo deste custo direto do SUS provem certamente dos orçamentos destes entes federados e não diretamente da União. Além dos custos diretos com os gastos em saúde, há diversas questões sociais associadas a esquizofrenia, tais como drogadição, criminalidade, impacto nas famílias, entre outros, e cujo gerenciamento e assistência são também de responsabilidade dos estados e municípios. No Brasil, entre 1,4% e 12,6% dos presos apresentam transtornos psicóticos, correspondendo a cerca de 10.895 pessoas encarceradas em decorrência da esquizofrenia (22). Deste modo, as despesas de estados e municípios com esquizofrenia não se restringem a gastos com saúde, mas também incluem gastos sociais.

A partir de dados disponíveis no DATASUS em relação à internação de pacientes com esquizofrenia, é possível estimar o número de doentes em recaídas (pacientes que necessitam de internação) e os custos destes para o SUS. Em 2013, a recaída em esquizofrenia resultou em custo total para o SUS de R\$ 1,07 bilhão, sendo que cada paciente com recaída apresentou custo médio anual de R\$ 12.108,00. Caso o uso de antipsicóticos injetáveis de segunda geração, tais como Palmitato de paliperidon, fosse aumentado em 5% geraria uma economia de R\$ 300 mil anualmente (22). Em outro estudo, realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes portadores de esquizofrenia atendidos em 2006, observou-se que o custo direto médico-hospitalar médio da recaída em esquizofrenia, por paciente, foi de R\$ 8.167,58 (US\$ 4.083,50) no hospital público estadual, R\$ 4.605,46 (US\$ 2.302,76) no centro de atenção psicossocial e de R\$ 2.397,74 (US\$ 1.198,50) no hospital conveniado. O principal componente foi o custo com diárias (87% a 98%) (21).

Os custos diretos com saúde incluem gastos com internação, consultas médicas e de demais membros da equipe multidisciplinar e despesas com medicamentos, os antipsicóticos. Entre os medicamentos atualmente aprovados no Brasil pela ANVISA, incluem-se antipsicóticos de primeira e segunda geração, tanto orais quanto injetáveis. O palmitato de paliperidona oferece algumas vantagens em relação à risperidona injetável, incluindo a

administração mensal versus quinzenal, janela de dose flexível; possibilidade de iniciar tratamento em monoterapia, sem necessidade de suplementação com antipsicótico oral; palmitato de paliperidona vem em seringas pre-preenchidas, sem a necessidade de reconstituição; e em adição não requer cadeia fria, podendo ser conservada a temperatura ambiente (11, 14).

Segundo dados de vida real de países europeus, o tratamento com antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado, tais como palmitato de paliperidona, pode reduzir a utilização dos serviços de saúde e consequentemente os custos associados, tanto no que se refere a gastos com atividades ambulatoriais, como hospitalares (5). No Brasil, estas análises ainda não estão disponíveis. Além disto, os antipsicóticos injetáveis de efeito prolongado, também estão mencionados entre as intervenções que contribuem para melhorar a adesão dos pacientes esquizofrênicos ao tratamento com consequente controle da doença. A escolha do melhor tratamento é usualmente pragmática e requer que sejam considerados os benefícios individuais e coletivos, bem como os custos e riscos (23).

O uso do palmitato de paliperidona em ensaio clínico multicêntrico conduzido com 160 pacientes resultou em diminuição de 89% do número de hospitalizações em 12 meses (8). Estes mesmos valores foram reiterados por estudo de vida real conduzido com 71 pacientes com esquizofrenia em acompanhamento no sistema de saúde pública espanhol, que estavam em tratamento ambulatorial com palmitato de paliperidona. Nestes pacientes foi observada uma redução de 78,8% (de 37 hospitalizações/ano para 8) no número total de interações (9).

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste protocolo. É obrigatória a utilização dos formulários de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS

1. Zipursky RB, Agid O. Recovery, not progressive deterioration, should be the expectation in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2015 Feb;14(1):94-6.
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
3. Weiden PJ, Zygrunt A. The road back: working with severely mentally ill. Medication noncompliance in schizophrenia, pt 1: assessment. *J Prac Psych Behav Health*. 1997;3:106-10.
4. Perkins, Diana O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2022;63(12):1121-1128.
5. Pesa, JA et al. Costs and Resource Utilization Among Medicaid Patients with Schizophrenia Treated with Paliperidone Palmitate or Oral Atypical Antipsychotics. *Drugs Real World Outcomes*. 2015;2(4):377-385.
6. Adams, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;179(4):290-299.
7. Edwards NC, et al. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75-89.
8. Kozma CM, et al. Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial with a 52-week open-label extension (011). *Curr Med Res Opin*. 2011 Aug;27(8):1603-11.
9. Mesones-Peral JE, et al. Hospitalizations and economic analysis in psychotic patients with paliperidone palmitate long-acting injection. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016 Apr 1.
10. Cordioli, AV et al. *Psicofármacos - Consulta rápida*. 42 Ed. — Porto Alegre: Artmed, 2011. 841p.

11. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Invega Sustenna® palmitato de paliperidona: Bula do Profissional de Saúde [Internet]. São José dos Campos: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda; 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363398>
12. Rossenu S, Cieton et ai. Pharmacokinetic profile after multiple deltoid or gluteal intramuscular injections of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015 Jul;4(4):270-8.
13. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. 3rd edition. Washington: APA; 2021. Available: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>.
14. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Invega Trinza® palmitato de paliperidona: Bula do Profissional de Saúde [Internet]. São José dos Campos: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda; 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363398>
15. Kastrup M. Who became revoiving door patients? Acta Psychiatrica Scandinavica. 1987;76(1):80-8.
16. Leslie DL, Rosenheck R. Shifting to Outpatient Care? Mental Health Care Use and Cost Under Private Insurance. Am Psychiatry. 1999;156:8.
17. Oehl M, et al. Compliance with antipsychotic treatment. Acta Psychiatr Scand 2000;102(Suppl. 407):83-6.
18. Gilrner TP, et ah Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia.. Am J Psychiatry. 2004 Apr;161(4):692-9.
19. Silva NC, Bassani DG, Palazzo IS. A case-control study of factors associated with multiple psychiatric readmissions. Psychiatr Serv. 2009Jun;60(6):786-91.
20. Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. Rev Saude Publica. 2006;40(2):304-9.
21. Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of São Paulo. Rev Saude Publica 2011;45(1):14-23.
22. Tay-Teo K, et al. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. Bras Econ Saúde 2014;6(2):102-105.
23. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet, 2016 Jan 14. pii: S0140-6736(15)01121-6.

Este PCDT foi alterado e atualizado em novembro de 2023, conforme solicitação da Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo (CEMAC). A solicitação de alteração do PCDT foi aprovada e recomendada pela Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CEITS/SES-GO). Este PCDT foi assinado por Aurelio de Melo Barbosa (revisor do PCDT, membro do NATS/SESG/SES-GO, assessor científico da CEITS) e por Fernanda Pimenta Simon Ferreira (Presidente da CEITS/SES-GO).



Documento assinado eletronicamente por **AURELIO DE MELO BARBOSA, Assistente Técnico de Saúde**, em 28/11/2023, às 16:57, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



Documento assinado eletronicamente por **FERNANDA PIMENTA SIMON FERREIRA, Presidente**, em 30/11/2023, às 17:34, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1 informando o código verificador **54222283** e o código CRC **CC18A7C6**.

COMISSÃO ESTADUAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
RUA 26 Nº 521, , - Bairro SETOR JARDIM SANTO ANTÔNIO - GOIANIA - GO - CEP 74853-070 - (62)3201-3416.



Referência: Processo nº 202300010063602



SEI 54222283