



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 364

**Solicitante:** Juiz Dr. Christiano Silva Sibaldo de Assunção da 02ª Vara da Comarca de Itaitinga.

### Número do processo:

0070067-78.2019.8.06.0099

**Data:** 16/01/2020

Medicamento	x
Material	x
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-6
3. Eficácia do medicamento-----	6-9
4. Evidências científicas-----	9-10
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	10-11
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	11
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	12
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	12
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	12
10. Custo da medicação-----	13
11. Conclusões-----	14
12. Questionamentos do Magistrado	14-17
13. Referências-----	17-19



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se da paciente S. de L.S., 14 anos com diagnóstico de Retardo Mental grave (CID 10: F72) e Epilepsia (CID 10: G40) acompanhada no Ambulatório da Secretaria Municipal de Itaitinga com solicitação médica de Tioridazina (Melleril®), Olanzapina (Zyprexa®) e fraldas descartáveis por tempo indeterminado.

### 2) Considerações teóricas

Segundo o relatório médico a paciente é portadora de retardo mental e epilepsia e já “fez uso de risperidona 6mg/dia sem resposta terapêutica e pelo risco de agitação e agressividade física contra terceiros, necessita do uso de olanzapina, eficaz no tratamento da esquizofrenia”.

Segundo **Márcio Vasconcelos** em revisão sobre retardo mental (RM) trata-se de um dos transtornos neuropsiquiátricos mais comuns em crianças e adolescentes. A taxa de prevalência tradicionalmente citada é de 1% da população jovem, porém alguns autores mencionam taxas de 2 a 3%, e há estimativas de até 10%.

O diagnóstico de RM é definido com base em três critérios: início do quadro clínico antes de 18 anos de idade; função intelectual significativamente abaixo da média, demonstrada por um quociente de inteligência (QI) igual ou menor que 70; e deficiência nas habilidades adaptativas em pelo menos duas das seguintes áreas: comunicação, autocuidados, habilidades



sociais/interpessoais, auto-orientação, rendimento escolar, trabalho, lazer, saúde e segurança.

As causas de RM podem ser genéticas ou ambientais, e congênitas (por exemplo, exposição fetal a teratógenos, distúrbios cromossômicos) ou adquiridas (por exemplo, infecção do sistema nervoso central, traumatismo craniano). O RM pode, ainda, ser categorizado em *sindrômico*, isto é, a criança apresenta características *dismórficas* associadas que levam a identificação de uma *síndrome* genética, ou *não-sindrômico*.

A despeito dos recentes avanços nos instrumentos de investigação médica, a etiologia do RM permanece desconhecida em 30 a 50% dos casos.

A grande maioria das causas de RM não tem cura disponível, porém a definição da causa frequentemente ajuda a família a compreender o prognóstico e a estimar o risco de recorrência. A este respeito, um diagnóstico preciso é inestimável para o aconselhamento genético do paciente e da sua família, pois às vezes é possível antecipar futuros problemas médicos.

Um problema particularmente comum na população com RM é o comportamento auto-agressivo.

Breau LM e cols mencionaram a prevalência do comportamento auto-agressivo em 2 a 50% das crianças com RM grave e analisaram sua ocorrência em relação à presença de dor crônica. Os autores concluíram que existem duas formas de comportamento auto-agressivo: uma associada a dor e dirigida para o local de origem da dor, e outra, mais frequente, não associada a dor e voltada para as mãos e a cabeça. O manejo desse problema pode incluir técnicas de modificação do comportamento e treinamento na comunicação, bem como uma intervenção farmacológica



com inibidores seletivos da recaptação da serotonina, trazodona ou buspirona.

Outro distúrbio comumente associado ao RM é a epilepsia, e aqui se deve dar atenção especial aos efeitos adversos cognitivos e comportamentais em potencial na escolha das drogas anti-epiléticas.

O diagnóstico de epilepsia deve ser feito seguindo níveis de classificação, iniciando pelo tipo de crise apresentada e, juntando-se a outras características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), classifica-se o paciente dentro de uma síndrome epilética; conforme CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE - CID10 a epilepsia é classificada em:

G40. 0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

G40. 1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples

G40. 2 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas

G40. 3 Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

G40. 4 Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

G40. 5 Síndromes epiléticas especiais

G40. 6 Crises de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)

G40. 7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal

G40. 8 Outras epilepsias

Nota: (1) o termo idiopático refere-se a uma etiologia possivelmente genética ou genética identificada; (2) o termo sintomático refere-se a uma etiologia identificada; (3) o termo parciais simples refere-se a crises focais sem alteração da consciência; (4) o termo parciais complexas refere-se a



crises focais com alteração da consciência; (5) o termo outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas refere-se às síndromes de Ohtahara, West, Lennox-Gastaut e Doose; (6) o termo síndromes epiléticas especiais refere-se a crises relacionadas ao uso de álcool ou medicamentos, modificações hormonais, privação de sono ou estresse; (7) o termo crise de grande mal refere-se a crise tônico-clônica generalizada; (8) o termo pequeno mal refere-se a crises de ausência típica.

**Não há no relatório médico dados sobre a história e exame físico da paciente, nem sobre o tipo de crise, nem descrição clínica sobre as manifestações epiléticas, nem sobre o “retardo mental” nem dados laboratoriais, EEG nem de imagem [ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio].**

Os distúrbios psicóticos incluem esquizofrenia, a fase maníaca da doença bipolar, psicose aguda e outras condições marcadas por agitação grave e aguda. Os medicamentos antipsicóticos são adjuntos inestimáveis para o tratamento da psicose e da doença bipolar e revolucionaram o gerenciamento dessas condições. Os agentes antipsicóticos em uso clínico incluem fenotiazinas e compostos estruturalmente semelhantes, tais como tioxantenos, benzepinas, butirofenonas, difenilbutilpiperidinas e compostos heterocíclicos semelhantes diversos. Os medicamentos antipsicóticos são geralmente classificados em agentes convencionais e atípicos, com base nos riscos relativos aos efeitos colaterais extrapiramidais que são maiores nos agentes convencionais mais antigos. Eles também são referidos como agentes antipsicóticos de primeira e segunda geração. Os medicamentos antipsicóticos iniciais introduzidos na prática clínica foram as fenotiazinas, mas foram amplamente substituídas nos últimos anos pelos agentes atípicos. As fenotiazinas em uso atual (com nomes de marca iniciais



e data da primeira aprovação pelo FDA) incluem clorpromazina (Thorazine: 1957, o agente antipsicótico protótipo inicial), flufenazina (Prolixin: 1972), perfenazina (Trilafon: 1957), proclorperazina (Compazine: 1956, usada principalmente como terapia de náusea em vez de psicose), tioridazina (Melleril: 1978) e trifluoperazina (Stelazine: 1959). Vários medicamentos antipsicóticos convencionais incluem haloperidol (Haldol: 1967), loxapina (Loxitane: 1976), molindona (Moban: 1974) e pimozida (Orap: 1984, amplamente utilizado para a síndrome de Tourette). O lítio também é frequentemente disponível no contexto de terapias antipsicóticas, embora seu principal uso seja na estabilização da doença bipolar.

### 3) Eficácia do medicamento

O princípio ativo do MELLERIL® é a tioridazina, a qual pertence à classe das fenotiazinas. MELLERIL® é um neuroléptico cujo perfil farmacológico básico é similar ao de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra diferenças significativas em relação a outros agentes dessa classe. As características típicas de MELLERIL® são sua baixa tendência de causar efeitos extrapiramidais, efeito sedativo e ansiolítico relativamente fortes, atividade hipotensora moderada e baixa atividade antiemética. MELLERIL® é um neuroléptico eficaz no controle dos sintomas graves de esquizofrenia. MELLERIL® deve ser usado apenas em pacientes adultos com esquizofrenia crônica ou exacerbações agudas não responsivas ao tratamento com outros fármacos antipsicóticos, por causa de baixa efetividade ou incapacidade de alcançar uma dose eficaz devido a reações adversas intoleráveis destes medicamentos.



Segundo bula aprovada pela ANVISA a tioridazina (Melleril®) está indicada para ser usada apenas em pacientes adultos com esquizofrenia aguda e crônica.

Segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Epilepsia do Ministério da Saúde (2018) nos casos de pacientes com transtornos do humor e de ansiedade deve ser dada preferência a fármacos antiepiléticos com efeito estabilizador do humor, tais como **ácido valproico, lamotrigina e carbamazepina. No caso de comorbidade com transtornos psicóticos, não há evidências claras de que uma geração de fármacos antipsicóticos é mais ou menos eficaz do que a outra.** Na ausência de orientação específica para tratamento, os sintomas psicóticos no contexto de uma psicose interictal devem ser tratados de acordo com os protocolos estabelecidos de tratamento para esquizofrenia primária e psicoses relacionadas.

No PCDT para tratamento de Esquizofrenia, considerou-se que a tioridazina não apresentou vantagens em relação aos demais, motivo pelo qual não foi incluso.

*“As evidências não demonstraram superioridade, no tratamento da esquizofrenia de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida. A pipotiazina pertence ao mesmo grupo farmacológico do haloperidol, não se evidenciando vantagem de sua utilização em relação ao haloperidol. Como medicamento depot, a flufenazina surge apenas como alternativa à utilização do haloperidol por pertencer a um grupo farmacológico diferente. A risperidona depot também não tem evidências que justifiquem sua inclusão neste Protocolo. O aripiprazol é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral e, nos casos de*



*esquizofrenia refratária, também não demonstrou superioridade em relação aos demais para justificar aqui sua inclusão.”*

A olanzapina (nome comercial ZYPREXA®) é indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outros transtornos mentais (psicoses) onde sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional/social e pobreza de linguagem) são proeminentes. ZYPREXA® alivia também os sintomas afetivos secundários na esquizofrenia e transtornos relacionados. ZYPREXA® é eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes que responderam ao tratamento inicial. ZYPREXA®, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, é indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida. ZYPREXA® é indicado para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

A olanzapina tem Indicações terapêuticas em Adultos segundo bula aprovada pela ANVISA:

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave. Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar.





De acordo ainda com a bula de Zyprexa® (olanzapina) da Eli Lilly, o medicamento é indicado para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do TAB (com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida) e para prolongar o tempo entre os episódios e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no TAB.

Consta ainda em bula: **Não** se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, (NO CASO EM QUESTÃO A PACIENTE APRESENTA 14 ANOS) devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos

#### 4) Evidências científicas

**Vincent Kirchner, Cornelius A Kelly e Richard J Harvey** em revisão da Cochrane não encontraram nenhuma evidência para apoiar o uso de tioridazina para demência. Os problemas comportamentais são comuns na demência e são uma fonte significativa de carga para o cuidador. A tioridazina tem efeito sedativo significativo, e acredita-se que esse seja o principal mecanismo de ação para acalmar e controlar o paciente. No entanto, farmacologicamente, também tem acentuadas propriedades anticolinérgicas que podem potencialmente ter um efeito prejudicial na função cognitiva. O único efeito positivo da tioridazina quando comparado ao placebo é reduzir a ansiedade. Quando comparado com placebo, outros neurolépticos e outros sedativos, apresenta taxas de efeitos adversos maiores ou semelhantes. A tioridazina tem um efeito mínimo ou nulo nas classificações globais, enquanto outros medicamentos, como o clometiazol, são superiores a ela nas classificações comportamentais. Segundo a revisão



os médicos devem estar cientes de que não há evidências para apoiar o uso de tioridazina na demência, e seu uso pode expor os pacientes a efeitos colaterais excessivos.

**Komossa K et al** em revisão da Cochrane examinaram os efeitos da olanzapina em comparação com outros antipsicóticos de segunda geração para esquizofrenia. Foram identificados 50 estudos relevantes com 9476 participantes, comparando olanzapina com amisulprida, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Na época da revisão não estavam disponíveis comparações da olanzapina com os antipsicóticos de segunda geração sertindol ou zotepina. A olanzapina foi um pouco mais eficaz que o aripiprazol, a quetiapina, a risperidona e a ziprasidona, enquanto não houve diferença de eficácia em comparação à amisulprida e à clozapina. A principal desvantagem da olanzapina foi seu maior ganho de peso e problemas metabólicos associados em comparação com todos os outros medicamentos antipsicóticos de segunda geração, exceto a clozapina.

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos para o tratamento da esquizofrenia conforme Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013:

Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg

Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg

Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg

**Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg**

Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg

Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL

Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg solução oral 2 mg/mL



Decanoato de haloperidol: solução injetável 50 mg/mL

O SUS disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da epilepsia segundo portaria conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018:

Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL.

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml).

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL.

Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL.

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL.

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg

Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL.

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg

Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

#### **6) Sobre a liberação pela ANVISA**

Registro ANVISA nº 1057500080088 - MELLERIL®

Registro ANVISA nº 1023510060255 – OLANZAPINA



#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Até a última atualização em 22/07/2016, não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento Tioridazina para nenhuma indicação clínica, nem do laboratório fabricante, nem de qualquer outro demandante.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Tiorizadina **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O medicamento Olanzapina **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 5mg e 10mg e consta no Componente Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não existe um protocolo específico sobre retardo mental e sim sobre esquizofrenia do Ministério da Saúde:

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>

Existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia do Ministério da Saúde de 2018.



### 10) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
ZYPREXA® (ELI LILLY DO BRASIL) 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 ** CAP **	R\$ 752,49	R\$ 579,23	R\$ 874,08	R\$ 600,00	R\$ 7.200,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
MELLERIL® (VALEANT DO BRASIL) 100 MG DRG CT BL AL PLAS INC X 20 (PORT. 344/98 - C1)	R\$ 25,20	R\$ 20,12	R\$ 30,75	R\$ 40,00	R\$ 480,00
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

### 11) Conclusões

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Os medicamentos tiorizadina e olanzapina não tem indicação aprovada em bula para o tratamento específico de retardo mental grave e epilepsia. São medicamentos antipsicóticos com indicações aprovadas pela ANVISA em adultos conforme consta no item 03. O medicamento Tiorizadina **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. O medicamento Olanzapina **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 5mg e 10mg e consta no Componente Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais(RENAME) 2020. O SUS disponibiliza vários outros medicamentos para o tratamento de distúrbios comportamentais e epilepsia conforme consta no item 05.

Questionamentos do Magistrado:

**1. Os medicamentos solicitados foram aprovados pela ANVISA?**

**Em caso afirmativo, qual o numero dos registros?**

Sim.

Registro ANVISA nº 1057500080088 - MELLERIL® (Tiorizadina)

Registro ANVISA nº 1023510060255 - OLANZAPINA

**2. Os medicamentos estão incluídos na lista da RENAME dentre os componentes básicos de assistência farmacêutica e são fornecidos pelo SUS?**

O medicamento Tiorizadina **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.



O medicamento Olanzapina é **fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 5mg e 10mg e consta no Componente Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

**3. Em caso negativo, há protocolo pra inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia da requerente?**

Até a última atualização em 22/07/2016, não foi protocolada na CONITEC demanda para analisar a incorporação do medicamento Tioridazina para nenhuma indicação clínica, nem do laboratório fabricante, nem de qualquer outro demandante.

**4. Os medicamentos são produzidos/fornecidos por empresa sediada no país ou dependem de importação?**

O medicamento Zyprexa® (Olanzapina) é embalado e registrado por ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP.

CNPJ 43.940.618/0001-44. Indústria Brasileira

O medicamento Melleril® (Tiorizadina) é registrado por Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda, empresa do grupo Valeant Pharmaceuticals International, Inc. – Canadá localizado na Alameda Capovilla, 109 - Indaiatuba – SP CNPJ: 61.186.136/0001-22 Indústria Brasileira. É fabricado por: Celleria Farmacêutica S.A. Alameda Capovilla, 129 - Indaiatuba - SP

**5. Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?**



Os medicamentos encontram-se disponíveis no mercado local para uso imediato.

**6. Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública?**

**Quais são?**

Sim.

Vide item 05

**7. Os fármacos fornecidos pelo SUS são eficazes para o tratamento da moléstia da requerente?**

Sim

**8. Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessário para balizar a decisão judicial?**

Conforme consta na NT 98 de 2018: A resolução número 10, de 21 de outubro de 1999, estabelece que as fraldas para bebês/crianças dentre outros absorventes descartáveis ficam isentos de Registro na ANVISA, porém sujeitos ao regime de vigilância sanitária. A portaria número 1480, de 31 de dezembro de 1990, dispõe sobre as normas e requisitos técnicos a que ficam sujeitos os produtos absorventes higiênicos descartáveis de uso externo incluindo fraldas para bebês. No caso da paciente em questão devido ao grave comprometimento do sistema nervoso central com controle esfíncteriano inadequado devido ao retardo mental/epilepsia o uso de fraldas torna-se um produto necessário ao bem estar da paciente e importante para a sua saúde. De acordo com a pediatra Ana Estela Fernandes Leite do Departamento Científico de Pediatria Ambulatorial da Sociedade





Brasileira de Pediatria: “As fraldas descartáveis representaram um enorme avanço. Ao manterem a criança mais seca com menor contato com a urina, minimizam efeitos irritantes sobre a pele e diminuem a incidência de doenças decorrentes de contaminação fúngica e bacteriana”. A higiene adequada com trocas de fraldas frequentes a fim de reduzir a exposição da pele à urina e às fezes sob oclusão é importante para evitar reação inflamatória na pele da criança e dermatite de fraldas. Uma decisão do Supremo Tribunal Federal de julho de 2016 estendeu o direito a portadores de deficiência o acesso às fraldas descartáveis. O custo estimado de fraldas infantil tamanho G anual é de aproximadamente R\$4.500,00 (quatro mil e quinhentos reais).

## 12) Referências

Zyprexa® (Olanzapina). Bula. ANVISA

Melleril® (Tioridazina) Bula. ANVISA

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013.

TIORIDAZINA PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA. Ficha técnica sobre medicamentos. CONITEC. 22/07/2016

Nota Técnica número 98. NAT-JUS/CE. 02/04/2018

Kirchner\_V, Kelly\_CA, Harvey\_RJ. Thioridazine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000464. DOI: 10.1002/14651858.CD000464.

Komossa\_K, Rummel-Kluge\_C, Hunger\_H, Schmid\_F, Schwarz\_S, Duggan\_L, Kissling\_W, Leucht\_S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No: CD006654. DOI: 10.1002/14651858.CD006654.pub2.

Câmara de Regulação – CMED Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). Atualizada em 07/01/2020.

Marcio M. Vasconcelos. Retardo mental. Artigo de revisão. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(2 Supl):S71-S82:



Breau LM, Camfield CS, Symons FJ, Bodfish JW, MacKay A, Finley GA, et al.  
Relation between pain and self-injurious behavior in nonverbal children with  
severe cognitive impairments. J Pediatr. 2003; 142:498-503.