



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 249/2021

Vitória, 04 de março de 2021

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado
por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial Criminal de Nova Venécia sobre o medicamento: **Brintellix® (vortioxetina) 10 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico, juntado aos autos, trata-se de paciente de 39 anos, com quadro de episódios depressivos cíclicos de característica bipolar, iniciados após sua terceira gestação, aos 15 anos a mesma apresenta sintomas depressivos de moderada intensidade, associados a crise de ansiedade e labilidade afetiva. Já foram tentados diversas combinações de antidepressivos e estabilizadores do humor (sertralina, desvenlafaxina, amitriptilina, fluoxetina, escitalopram, lítio), todos chegando em doses terapêuticas a máximas. porém não se mostraram eficazes, principalmente sobre os sintomas depressivos. Atualmente paciente está em uso de Vortioxetina (Brintellix), 2 comprimidos de 10mg pela manhã, medicação que não possui similar ou genérico no mercado. Com a atual medicação, os sintomas estabilizaram, também reduzindo a intensidade dos efeitos colaterais (náuseas, ganho de peso, amnésia). Dessa forma, paciente deverá manter o tratamento acima descrito, por tempo indeterminado.
2. De acordo com formulário para prescrição de medicamentos não padronizados emitido em 16/12/20, paciente fez uso de lamotrigina 200mg/dia associado a desvenlafaxina 150mg por 15 meses. Associação com Lítio por 2 meses onde paciente não se adaptou. História de virada maníforme com sertralina e escitalopram.



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

3. Constam resultados de exames laboratoriais.
4. Consta Decisão CEFT N° 362/2021 com o indeferimento da solicitação.

II – 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).
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\$



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

2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantes 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.

DA PATOLOGIA

1. Os **Transtornos afetivos bipolares** constituem um grupo de condições mentais caracterizadas fundamentalmente por alterações de humor, com episódios depressivos e maníacos ao longo da vida. É uma doença crônica, grave e de distribuição universal, acometendo cerca de 1,5% das pessoas em todo o mundo.
2. Na maioria das vezes a fase depressiva da doença bipolar é incapacitante, e predomina na maior parte dos pacientes acometidos por tal patologia. Os episódios depressivos são caracterizados por rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo.
3. Observa-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da autoestima e da autoconfiança e frequentemente ideias de



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

- culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas mais leves.
4. Já as fases maníacas caracterizam-se também pela aceleração do pensamento (sensação de que os pensamentos fluem mais rapidamente), distraibilidade e incapacidade em dirigir a atividade para metas definidas (embora haja aumento da atividade, a pessoa não consegue ordenar as ações para alcançar objetivos precisos).
 5. Prejudicam ou impedem o desempenho profissional e as atividades sociais, não raramente expondo os pacientes a situações embaraçosas e a riscos variados (dirigir sem cuidado, fazer gastos excessivos, indiscrições sexuais, entre outros riscos). Em casos mais graves, o paciente pode apresentar delírios (de grandeza ou de poder, acompanhando a exaltação do humor, ou delírios de perseguição, entre outros) e também alucinações, embora mais raramente. Nesses casos, muitas vezes, o quadro clínico é confundido com a esquizofrenia.
 6. O diagnóstico diferencial deve ser feito com base na história pessoal (na doença bipolar, os quadros são agudos e seguidos por períodos de depressão ou de remissão) e familiar (com certa frequência, podem ser identificados quadros de mania e depressão na família).
 7. **A depressão** é uma condição médica comum em cuidados primários, tendo em geral uma evolução crônica caracterizada por episódios recorrentes. Os episódios depressivos são caracterizados por rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo.
 8. Observa-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da autoestima e da autoconfiança e frequentemente ideias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas mais leves.



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

DO TRATAMENTO

1. O **Transtorno Bipolar** não tem cura, porém possui tratamento por meio de medicamentos cada vez mais avançados. A medicina tem evoluído muito nessa área e atualmente podem contar com uma série de remédios antidepressivos, estabilizadores do humor (anticonvulsivos) e ansiolíticos, que serão ministrados a cada paciente, de forma personalizada, segundo as características de cada estágio da doença e da resposta a dosagem medicamentosa. Os pacientes podem ainda ter uma vida "quase" normal, sem internações, pois o tratamento dos pacientes crônicos é feito em hospitais dia, onde se fazem terapias ocupacionais durante o dia e, à noite, os voltam ao convívio de suas famílias.
2. A terapêutica da depressão bipolar é um tópico desafiador e crítico e que tem também sido associado a altos índices de casos resistentes ao tratamento. O uso de antidepressivos na depressão bipolar não está claramente estabelecido. A combinação de antidepressivo e estabilizadores de humor é amplamente utilizada, mas não foram claramente definidas a dose apropriada e a duração do tratamento dos diferentes agentes. Ainda que demonstrem uma eficácia considerável na depressão bipolar, os antidepressivos podem provocar a alteração da polaridade e alterações bruscas de humor, aumentando, dessa forma, o risco de ciclagem rápida e de transtornos de humor refratário.
3. O objetivo do tratamento da **depressão** deve ser a remissão total dos sintomas e não apenas a redução de sintomas (remissão parcial). Os medicamentos indicados no tratamento da depressão são os antidepressivos, que se constituem de classes diferentes, tais como: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e inibidores da monoaminoxidase. Ressalta-se que não há diferença de eficácia entre as classes de fármacos ou entre fármacos de uma mesma classe.
4. Os tratamentos psicológicos específicos para episódio depressivo são efetivos com maior evidência para depressões leves a moderadas. Na depressão grave, a psicoterapia pode ser efetiva quando associada com antidepressivos.



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

5. As estratégias utilizadas quando um paciente não responde ao tratamento com medicamento antidepressivo consiste em: aumento de dose; potencialização com lítio ou tri-iodotironina (T₃); associação de antidepressivos; troca de antidepressivo; eletroconvulsoterapia (ECT); e associação com psicoterapia.

DO PLEITO

1. **Vortioxetina 10 mg:** Segundo sua bula contém a substância ativa vortioxetina, que pertence a um grupo de medicamentos chamados antidepressivos. De acordo com a bula no sítio eletrônico da *European Medicines Agency* (EMA), pensa-se que o mecanismo de ação da vortioxetina esteja relacionado com a sua modulação direta da atividade do receptor serotoninérgico e inibição do transportador da serotonina (5-HT). Os dados não-clínicos indicam que a vortioxetina é um antagonista dos receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, um agonista parcial do recetor 5-HT_{1B}, um agonista do receptor 5-HT_{1A} e um inibidor do transportador 5-HT, levando à modulação da neurotransmissão em vários sistemas, incluindo predominantemente o sistema da serotonina, mas provavelmente também os sistemas da norepinefrina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA e glutamato. Esta atividade multimodal é considerada responsável pelos efeitos antidepressivos e de tipo ansiolítico e pela melhoria da função cognitiva, aprendizagem e memória observados com a vortioxetina em estudos em animais. No entanto, a contribuição exata dos alvos individuais para o perfil farmacodinâmico observado permanece por esclarecer e deve ser tida precaução ao extrapolar dados animais diretamente para o homem. No Brasil, ela foi recentemente liberada pela ANVISA.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. É importante frisar que o transtorno bipolar (TB) é uma condição médica complexa e até o momento não há um tratamento único comprovadamente eficaz no controle de todos aspectos da doença. Assim, considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o transtorno afetivo bipolar do tipo I no Brasil e diretrizes nacionais



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

- para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com este transtorno, foi publicado em 30 de março de 2016 o **Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o Transtorno Afetivo Bipolar do Tipo I de (que foi construído baseado em evidências científicas robustas, atuais e de qualidade)**.
2. De acordo com o referido Protocolo, estão disponíveis sob a responsabilidade de fornecimento das Secretarias Municipais de Saúde os medicamentos: Carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg; **Ácido valproico**: comprimidos de 250 e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/ml; **Carbamazepina**: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL; **Haloperidol**: comprimidos de 1 e 5 mg, solução injetável de 5 mg/mL e solução oral de 2 g/mL; **Fluoxetina**: comprimidos de 20 mg. Sob a responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde, por meio das Farmácias Cidadãs Estaduais, estão disponíveis os medicamentos: Lamotrigina: comprimidos de 25, 50 e 100 mg; **Risperidona**: comprimidos de 1, 2 e 3 mg; **Olanzapina**: comprimidos de 5 e 10 mg.; **Quetiapina**: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg e **Clozapina**: comprimidos de 25 e 100 mg.
 3. O medicamento **Vortioxetina 10 mg** pleiteado, 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.
 4. Frisa-se que os antidepressivos se constituem em classes medicamentosas também indicadas para o tratamento do transtorno bipolar. Como alternativas terapêuticas encontram-se padronizados na RENAME 2020 – Relação Nacional de Medicamentos (Componente Básico da Assistência Farmacêutica) sob responsabilidade de fornecimento municipal, os medicamentos antidepressivos **Amitriptilina, Clomipramina e Nortriptilina** (inibidores não seletivos de recaptação de monoaminas) e **Fluoxetina** (inibidor seletivo de recaptação de serotonina), todos disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde.



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

5. De acordo com estudos disponíveis, não há **diferença de eficácia** entre as classes de fármacos ou entre fármacos de uma mesma classe de antidepressivos, mas pode ser necessário a associação dos mesmos para se atingir a resposta terapêutica para pacientes com depressão. Ou seja, na literatura disponível, não há relatos de que estes antidepressivos possuam eficácia superior aos antidepressivos supracitados.
6. Os antidepressivos mais extensivamente estudados são: amitriptilina, clomipramina e nortriptilina e fluoxetina. Estudos demonstram que os vários antidepressivos apresentam eficácia equivalente em grupos de pacientes, quando administrados em doses comparáveis. Como não se pode prever qual antidepressivo será o mais efetivo para um determinado paciente, a escolha é feita empiricamente. Falha na resposta com uma classe de antidepressivo ou um antidepressivo de uma classe não serve para prever uma não-resposta à outra classe ou outro fármaco dentro de uma mesma classe. Em adição às intervenções farmacológicas, a psicoterapia deve ser empregada.
7. No estudo de Montgomery e cols., cujo objetivo foi comparar substituição após resistência a um ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) ou a um IRSN (duloxetina, venlafaxina) concluíram que ocorreu redução do escore MADRS no grupo vortioxetina superior à redução grupo agomelatina (16,1 pontos *versus* 14,4 pontos). Remissão no grupo vortioxetina superior ao grupo agomelatina (55,2% *versus* 39,4%). A descontinuação por eventos adversos foi menor no grupo da vortioxetina (5,9% *versus* 9,5%). **Ou seja o estudo mostrou a superioridade da vortioxetina sobre a agomelatina na remissão dos sintomas depressivos em pacientes refratários a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) ou inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs).**
8. De acordo com documentos médicos juntados aos autos, foram tentados diversas combinações de antidepressivos e estabilizadores do humor (sertralina, desvenlafaxina, amitriptilina, fluoxetina, escitalopram, lítio), todos chegando em doses terapêuticas a máximas, porém não se mostraram eficazes, principalmente sobre os sintomas depressivos. Atualmente paciente está em uso de Vortioxetina (Brintellix), 2



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

comprimidos de 10mg pela manhã. Cita ainda o uso de lamotrigina 200mg/dia associado a desvenlafaxina 150mg por 15 meses. Associação com Lítio por 2 meses onde paciente não se adaptou. História de virada maniforme com sertralina e escitalopram.

9. **No entanto, não constam informações se houve tentativa prévia de utilização de todas as alternativas terapêuticas padronizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde informando além dos medicamentos utilizados, a dose e período de uso, os ajustes posológicos (tentativa de dose máxima terapêutica por exemplo) e/ou motivo do insucesso terapêutico, bem como adesão da paciente ao tratamento psicoterápico, que justifique a aquisição de medicamento não padronizado pela rede pública de saúde.**
10. Frente ao exposto, e apesar de se constituir em uma alternativa terapêutica, entende-se que não ficou demonstrada a impossibilidade da paciente em se beneficiar com as inúmeras alternativas terapêuticas padronizadas, não sendo possível afirmar que o medicamento pleiteado consiste em única opção de tratamento para o caso em tela, neste momento.





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, 2017.

DUCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J.. Medicina **Ambulatorial: condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.

BRINTELLIX. Bula do medicamento. **Anvisa**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12222412016&pIdAnexo=3082300>. Acesso em: 05 de março de 2021.

BRINTELLIX. Bula do medicamento. **Emea**. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf>. Acesso em: 05 de março de 2021.

Fábio Lopes Rocha, Cláudia Hara, Izabela Guimarães Barbosa. Tratamento medicamentoso da depressão maior refratária – Revisão narrativa da literatura. **Revista Diagnóstico e Tratamento**. 2016;21(1):1-2. SN 1413-9979. Disponível em: <<http://www.apm.org.br/imagens/Pdfs/revista-155.pdf>>. Acesso em: 05 de março de 2021.

Lee Fu I et al. Transtornos afetivos. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 22, Supl II, p. 24-7, 2000.



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

Marilda Emmanuel Novaes Lipp. Transtorno de Adaptação. **Boletim Academia Paulista de Psicologia**. Ano XXVII, nº 1/07: 72-82.

APA- American Psychiatric Association: Practice Guidelines for the treatment of Major Depressive Disorders, second edition, 2000.

Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):470- 2