



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 1179/2020

Vitória, 08 de outubro de 2020

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial da Comarca de Cachoeiro de Itapemirim – MM. Juiz de Dr. Fábio Pretti – sobre o fornecimento do medicamento: **Torval® CR 300 mg (Valproato de Sódio/Ácido Valproico)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição inicial o requerente com 44 anos, é portador de transtornos do humor afetivo recorrente (CID 10 F38.1), necessitando do medicamento Torval® CR 300mg (Valproato de Sódio/Ácido Valproico), na quantidade de duas vezes ao dia, por tempo indeterminado. Solicitou o fornecimento do medicamento pleiteado considerando que o paciente é refratário aos esquemas terapêuticos propostos anteriormente quais sejam carbamazepina 200mg, clorpromazina 100mg, clonazepam 2mg.
2. Às fls. 14 consta formulário para prescrição de medicamentos/fórmulas nutricionais não padronizados no SUS, com solicitação de Torval® CR 300 mg (Valproato de Sódio/Ácido Valproico), transtornos do humor afetivos recorrentes CID F38.4, refratária aos esquemas terapêuticos propostas anteriormente. Já fez uso dos medicamentos carbamazepina 200mg (1-0-2), clorpromazina 100mg (0-0-1) e clonazepam 2mg (0-0-1).
3. Às fls. 15, consta laudo médico emitido em 06/03/2020, onde relata que o paciente é



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

“portador dos quadros (TDAH, TOC, dependência química, epilepsia, em tratamento há 15 anos, atualmente com quadro estável, faz uso regularmente das medicações: clorpromazina (1/2 manhã – 1 noite) e carbamazepina 200mg (1 manhã – 2 moite), clonazepam 2mg (1 cp a noite), Torval[®] CR 300 mg (Valproato de Sódio/Ácido Valproico) 300mg(1 manhã e 1 noite). Não havendo melhora efetiva com o referido esquema terapêutico, persistindo alterações com distímia, oscilações frequentes do humor, inquietação, optamos por inserir o medicamento Torval[®] com resposta terapêutica imediata, lembramos outrossim que Torval é uma associação de duas substâncias farmacológicas (valproato de sódio e ácido valpróico) que não pode ser substituído. A Prefeitura Municipal de Cachoeiro e o Estado, oferecem as referidas substâncias em separado, no caso respectivamente, valproato de sódio 500mg e ácido valpróico”.

4. Às fls. 17 e 18 constam receituários de controle especial do medicamento pleiteado.
5. Às fls. 19 consta LME com solicitação do medicamento ácido valpróico 300mg, CID G30 epilepsia.
6. Às fls. 20 consta documento da GEAF/SESA informando que o ácido valpróico 300mg não está padronizado no Componente especializado, sendo padronizado no Componente estratégico de responsabilidade do Município.

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



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

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



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

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.

6. A PORTARIA/MS Nº 315, de 30 de março de 2016, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.

DA PATOLOGIA

1. A **Epilepsia** é um distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais configuram as convulsões.

2. As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos.

3. Os **Transtornos Afetivos Bipolares (TAB)** 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.

4. 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.



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

5. 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.

DO TRATAMENTO

1. O objetivo do tratamento da **epilepsia** é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos.
2. A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento.
3. A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento.
4. Os medicamentos antiepiléticos usados nas diferentes crises epiléticas são: Carbamazepina, Ácido valproico, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona e Clobazam, Etossuximida, dentre outros.
5. O **Transtorno Afetivo 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



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

de suas famílias.

6. Poucos medicamentos demonstram eficácia e tolerabilidade aceitáveis para os sintomas depressivos do TAB. Apenas o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha. Por ser amplamente utilizado na prática clínica e difundido como padrão-ouro para o tratamento do TAB em todas as suas fases, o carbonato de lítio é indicado como nível 1 também no tratamento do episódio depressivo bipolar. O segundo medicamento com melhor nível de evidência é a quetiapina.
7. A lamotrigina é um fármaco antiepilético com comprovada eficácia no tratamento da depressão bipolar e no tratamento de manutenção do TAB, e tem sido utilizado no tratamento medicamentoso do TAB para o tratamento da depressão bipolar, da mesma forma que o lítio e a quetiapina.
8. O uso de antidepressivos – inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), quando em associação a estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. No entanto, existem evidências contraditórias, e eles são claramente contraindicados como monoterapia. Assim, entre os antidepressivos ISRS, o agente dessa classe recomendado neste Protocolo é a fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico.
9. O tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio, quetiapina e lamotrigina.
10. A escolha dos fármacos deve ser feita com base nos níveis de recomendação do Quadro abaixo, mas deve-se considerar a história de resposta prévia aos medicamentos, assim como o perfil de tolerabilidade e as contraindicações de cada fármaco. Dessa forma, os níveis de recomendação não devem ser interpretados como determinação estanque de



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

sequências e combinações de fármacos, mas sim como orientação da preferência de escolha, e sempre deve-se considerar as características clínicas e pessoais de cada paciente.

Nível 1	carbonato de lítio
Nível 2	quetiapina
Nível 3	lamotrigina
Nível 4	olanzapina associada a fluoxetina, carbonato de lítio associado a fluoxetina ou ácido valproico associado a fluoxetina

DO PLEITO

1. **Torval® CR 300 mg (Valproato de Sódio/Ácido Valproico de liberação prolongada):** O mecanismo de ação ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. É um medicamento indicado para o tratamento da epilepsia e convulsões. É uma formulação em que o ingrediente ativo valproato de sódio é liberado de forma prolongada do comprimido, reduzindo as concentrações de pico do ingrediente ativo e assegurando uma concentração plasmática mais uniforme ao longo do dia.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Torval® CR 300mg (princípio ativo Valproato de Sódio/Ácido Valproico de liberação prolongada)** 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.
2. Entretanto, informamos que como alternativa terapêutica está padronizado na RENAME o medicamento **valproato de sódio/ácido valproico (que pertence a**



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

mesma classe terapêutica e mesmo mecanismo de ação do referido medicamento pleiteado).

3. De acordo com a literatura consultada, não foram encontrados estudos que demonstrem que a associação pleiteada possui eficácia superior ao Ácido Valproico (padronizado).
4. A principal diferença entre as formas farmacêuticas sólidas orais do **ácido valpróico/vaproato de sódio, (disponível na rede pública)** e do **Torval® CR 300mg (princípio ativo Valproato de Sódio/Ácido Valproico de liberação prolongada)** diz respeito à farmacocinética destes, uma vez que por conter revestimento entérico, o Torval CR tem sua absorção retardada em cerca de uma a quatro horas em relação ao ácido valpróico (cápsula), que é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal.
5. Apesar de tal mecanismo estar associado com menor incidência de efeitos adversos, o perfil de efeitos colaterais do **ácido valpróico** não mostrou ser clinicamente significativo, pois as taxas de descontinuação nos dois grupos foram semelhantes. **Os resultados dos estudos sugerem que o ácido valpróico de liberação imediata é um agente adequado, pois possui um custo menor e produz um resultado similar do tratamento.**
6. Cabe ressaltar que ambas as apresentações possuem o mesmo mecanismo de ação do fármaco e eficácia. Uma explicação bem detalhada sobre estas duas substâncias consta em um parecer disponível na publicação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), de 2008. Segue transcrição do parecer: O ácido valproico está disponível, além da forma de ácido, como os derivados valproato de sódio e divalproato de sódio, este último, composto estável de partes iguais de ácido valproico e valproato de sódio. **As três substâncias se convertem in vivo na mesma forma ativa (ânion valproato) e compartilham o mesmo mecanismo de ação e tolerabilidade**, embora o tipo de formulação influencie a incidência de efeitos



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

adversos gastrointestinais.

7. Observa-se que o uso de valproato de sódio em formulações de liberação retardada (como a pleiteada em questão) reduz os efeitos sobre o trato gastrointestinal, em alguns pacientes, mas o risco não é de todo eliminado. Esses efeitos podem ser minimizados com a administração do valproato de sódio junto às refeições ou por meio do início da terapia com a menor dose possível, aumentando-a muito gradativamente. **Não há ensaios clínicos que avaliem as diferenças clinicamente relevantes, no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade, entre divalproato de sódio, ácido valproico e valproato de sódio.** No Brasil, as preparações contendo valproato de sódio estão disponíveis na forma de comprimidos revestidos e xaropes; as com ácido valproico como comprimidos revestidos, xaropes e cápsulas gelatinosas; e o divalproato de sódio como comprimidos de liberação retardada.
8. Em suma, na literatura disponível, não há relatos de que o medicamento pleiteado possua eficácia ou segurança superior ao medicamento padronizado na rede pública de saúde, portanto **não foram apresentadas justificativas técnicas para a impossibilidade de uso da apresentação padronizada no município.**
9. Destaca-se portanto que não há justificativa técnica, por parte do profissional assistente, que verse acerca da impossibilidade de utilização das opções terapêuticas padronizadas ou refratariedade (falha terapêutica) comprovada às mesmas, bem como não informa sobre os medicamentos previamente utilizados, as dosagens, o período de uso, associações terapêuticas utilizadas, bem como os ajustes subsequentes na posologia (caso tenham ocorrido) e ainda se houve indicação ou se há indicação ou adesão da paciente ao tratamento não farmacológico, considerado essencial, principalmente em casos mais graves, informações estas que poderiam embasar justificativa para a solicitação de medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde. Assim, neste momento não é possível afirmar que o caso em tela se trata de um caso refratário a todas as alternativas de tratamento disponibilizadas na rede pública de saúde, justificando a aquisição de medicamentos não padronizados pelo



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

serviço público de saúde.

10. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de **falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta** a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.

IV – CONCLUSÃO

1. Considerando que a rede pública de saúde disponibiliza alternativas terapêuticas igualmente eficazes (inclusive está padronizado princípio ativo da mesma classe terapêutica e mesmo mecanismo de ação), bem como considerando a ausência de relato sobre a utilização prévia destes, refratariedade ou contraindicação de uso (destacando a dose utilizada, período e associações realizadas), conclui-se que, com base apenas nos documentos que este Núcleo teve acesso, **entende-se que não é possível afirmar que a paciente esteja impossibilitada de se beneficiar com o tratamento disponível na rede pública.**



REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. 21: 259-265.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília:



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

Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I**. Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>>. Acesso em: 09 de outubro 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –140. 2014.

BRITISH MEDICAL JOURNAL PUBLISHING GROUP. **Clinical Evidence**. London, 2011.

Disponível em:

<http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1014/1014_background.jsp>.

Acesso em: 09 de outubro 2020.

TENG, C. T. ; HUMES, E. C.; DEMETRIO, F. N. Depressão e Comorbidades Clínicas. **Rev.**

Psiqu. Clín. v. 32, n. 3. p. 149-159. 2005.

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

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos**: compêndio 2006 / American Psychiatric Association; tradução Adrea Caleffi et al. Porto Alegre: Artmed. 2008. 1088 p.

LAFER B.; SOARES, M.B.M. Tratamento da Depressão Bipolar. **Revista Brasileira de**



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

Psiquiatria, v. 32, s. 2, São Paulo 2005. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32s1/24412.pdf>>. . Acesso em: 09 de outubro 2020.

ALDA, M.T. Transtorno Bipolar. In: Revista Brasileira de Psiquiatria, vol.21 s.2, São Paulo Oct/2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.phpscript=sci_arttext&pid=S1516-4446199900060000>. . Acesso em: 09 de outubro 2020.