



## **Parecer Técnico-Científico**

### **Paciente:**

**Diagnóstico:** Transtorno Afetivo Bipolar II (CID-10: F31.8, CID-11: 6A61.1)

**Prescrição:** Desvenlafaxina 100 mg 1 comprimido ao dia e Carbonato de lítio 300 mg 1 comprimido de 8 em 8 horas.

**Histórico clínico:** Paciente bem adaptado ao esquema terapêutico atual, o que não ocorreu com os medicamentos utilizados pelo do Sistema Único de Saúde (SUS). Relata intolerância à venlafaxina, com episódios de enjoo e tontura. Já faz uso do Carbonato de Lítio, com resposta satisfatória.

### **1. Transtornos Bipolares**

Os transtornos bipolares envolvem episódios alternados de mania e depressão, com predomínio de um dos polos na maioria dos casos. As causas não são totalmente conhecidas, mas incluem fatores genéticos, neuroquímicos e psicossociais. O diagnóstico é clínico, e o tratamento baseia-se em estabilizadores do humor, podendo incluir psicoterapia. (CORYELL; MARK ZIMMERMAN, 2025) Os transtornos bipolares são classificados como:

- Bipolar I
- **Bipolar II**
- Induzido por substância/medicação
- Decorrente de outra condição clínica
- Inespecífico
- Transtorno ciclotímico

### **2. Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo 2 (CID-10: F31.8, CID-11: 6A61.1)**

O manejo farmacológico do transtorno bipolar envolve fases distintas, aguda e de manutenção, além da necessidade de estratégias específicas conforme o paciente apresente mania, hipomania ou depressão. O **lítio** continua sendo um dos pilares do



tratamento, frequentemente **associado a antidepressivos**, antipsicóticos ou benzodiazepínicos. Outros estabilizadores do humor, como valproato, carbamazepina e lamotrigina, também são utilizados, assim como antipsicóticos atípicos, indicados para episódios de mania, depressão e para manutenção. A escolha medicamentosa deve considerar o perfil de efeitos adversos e a resposta individual, sendo comum a necessidade de ajustes até alcançar o regime ideal. O uso de antidepressivos no transtorno bipolar é controverso, sobretudo devido ao risco de indução de episódios maníacos, hipomaníacos ou de ciclagem rápida. Por isso, costuma-se associá-los a um estabilizador do humor, especialmente em episódios depressivos iniciais ou isolados.(SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017)

Apesar da controvérsia em torno do uso de antidepressivos no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo 2 (TB2), especialmente quanto ao risco de desestabilização do humor, estudos de curta duração com pacientes em uso concomitante de estabilizadores de humor (como o lítio, no caso em questão) não demonstraram aumento significativo na indução de sintomas maníacos ou hipomaníacos. Segundo Gitlin (2018), há evidências de que a combinação de antidepressivos com estabilizadores pode ser mais eficaz do que o uso isolado de estabilizadores de humor, desde que haja acompanhamento clínico adequado. O autor observa que, embora os dados ainda sejam contraditórios, a maioria dos estudos indica segurança no uso de antidepressivos, incluindo os **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSNs)**, quando associados a estabilizadores do humor. (GITLIN, 2018)

No caso específico deste parecer, a estratégia terapêutica empregada – desvenlafaxina associada ao lítio – reflete uma decisão clínica respaldada por evidência científica, diretrizes clínicas e justificada pela falha de tratamentos anteriores, bem como pela boa resposta clínica e tolerabilidade observadas com a combinação atual.

## **2.1 Análise da Eficácia e Segurança da Desvenlafaxina**

A **desvenlafaxina é um IRSN, sendo o principal metabólito ativo da venlafaxina**. Diferente da venlafaxina, a desvenlafaxina não depende significativamente da ativação hepática via enzima CYP2D6 nas doses recomendadas, o que lhe confere um



**DEFENSORIA PÚBLICA**  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



**COSAU** DEFENSORIA PÚBLICA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
Coordenação  
de Saúde

perfil farmacocinético mais previsível e um risco reduzido de interações medicamentosas clinicamente relevantes.(COLVARD, 2014)

Embora não seja citada nominalmente, a desvenlafaxina é contemplada indiretamente em diversas diretrizes clínicas por sua equivalência farmacológica à venlafaxina. As diretrizes da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), por exemplo, recomendam o uso da venlafaxina como adjuvante a um estabilizador do humor em episódios depressivos do transtorno bipolar, incluindo o tipo II. Essa recomendação respalda o uso de medicamentos da mesma classe, como a desvenlafaxina, em contextos semelhantes.(GRUNZE et al., 2013)

O consenso KMAP-BP 2022 também reconhece o uso de antidepressivos da classe dos IRSNs, como a desvenlafaxina, como adjuvantes em pacientes com TB2 que apresentam sintomas depressivos persistentes. Nesses casos, a associação com estabilizadores do humor, como o lítio, é indicada para reduzir o risco de desestabilização do humor. Trata-se de recomendação com evidência do tipo C, baseada na opinião de especialistas, válida no contexto de avaliação clínica individualizada.(JEONG et al., 2023)

As diretrizes CANMAT/ISBD 2018 reforçam esse posicionamento ao apontar os IRSNs como opção adjuvante para episódios depressivos no TB2, desde que utilizados em conjunto com estabilizadores do humor. A venlafaxina é mencionada como exemplo da classe, com evidência de nível 2 para essa associação. A desvenlafaxina, embora não nomeada diretamente, compartilha o mesmo mecanismo de ação, o que reforça sua aplicabilidade clínica nessa estratégia.(YATHAM et al., 2018)

No mesmo sentido, o relatório da *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) destaca que antidepressivos, em especial os IRSN, podem ser considerados em episódios depressivos graves e refratários do TB2, desde que associados a estabilizadores do humor. O documento inclui orientações baseadas em consenso clínico, respaldadas por literatura crítica e atualizada à época.(PACCHIAROTTI et al., 2013)

A revisão sistemática com meta-análise de Park et al. (2022) avaliou o uso de antidepressivos de segunda geração em monoterapia no TB2 e concluiu que, em curto



prazo, esses fármacos são eficazes e têm baixa taxa de indução de hipomania. Os achados fortalecem a compreensão sobre a segurança da classe dos IRSN, à qual pertence a desvenlafaxina, no manejo da depressão bipolar, desde que com monitoramento adequado.(PARK et al., 2022)

Por fim, o ensaio clínico randomizado de Lorenzo-Luaces e Amsterdam (2018) demonstrou que a venlafaxina, em monoterapia, foi mais eficaz do que o lítio na redução dos sintomas depressivos e na melhora da qualidade de vida em pacientes com TB2. Apesar de a desvenlafaxina não ter sido objeto do estudo, sua relação farmacológica com a venlafaxina sustenta seu uso como adjuvante ao lítio em pacientes que se beneficiam clinicamente dessa combinação.(LORENZO-LUACES; AMSTERDAM, 2018)

É importante destacar que a maior quantidade de evidências disponíveis para a venlafaxina decorre de seu tempo mais longo de uso clínico e da ampla investigação em ensaios clínicos. A desvenlafaxina, por sua vez, é o principal metabólito ativo da venlafaxina, compartilha o mesmo mecanismo de ação e apresenta um perfil farmacocinético mais previsível, com menor dependência do metabolismo hepático via CYP2D6. (COLVARD, 2014)

No caso do paciente em questão, que já faz uso de lítio, a prescrição da desvenlafaxina como adjuvante representa uma alternativa clínica plausível e segura. A escolha também se justifica pela ocorrência prévia de efeitos colaterais relevantes com o uso da venlafaxina, os quais são menos frequentes com a desvenlafaxina. Assim, trata-se de uma decisão terapêutica individualizada, fundamentada nas evidências disponíveis para a classe farmacológica, no perfil farmacocinético e na experiência clínica com o paciente.

### **3. Tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS)**

De acordo com a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a desvenlafaxina é indicada para o tratamento do transtorno depressivo maior. (ANVISA, 2024) No caso do paciente em questão, com diagnóstico de Transtorno Bipolar Tipo II (CID-10: F31.8), trata-se **de uso off label**.



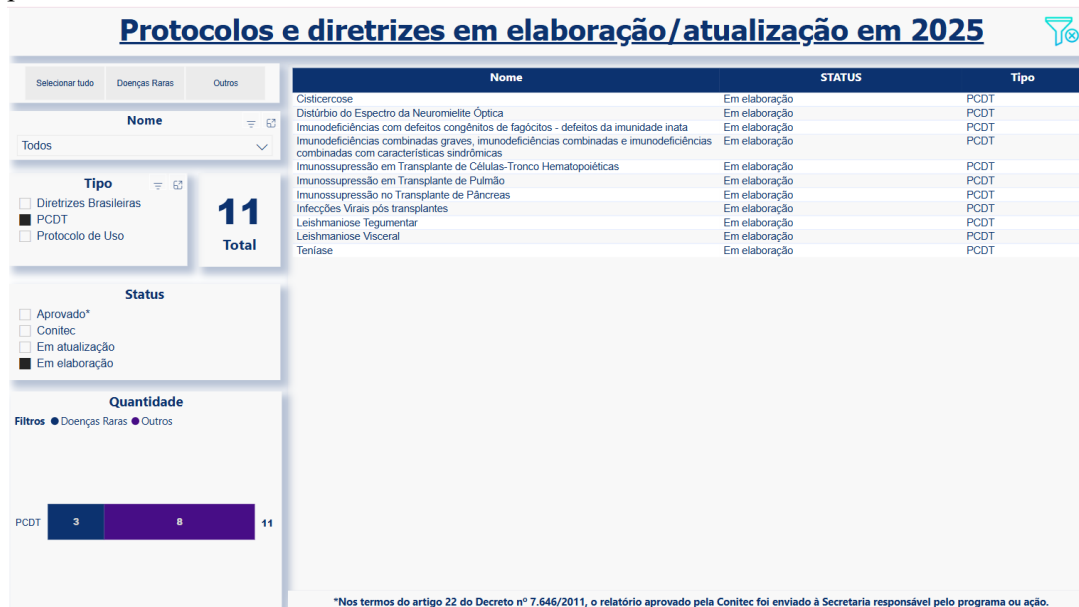
A desvenlafaxina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. Também não consta na lista de medicamentos padronizados do Ministério da Saúde, inexistindo protocolo específico que viabilize sua liberação pelas Secretarias Estaduais de Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024) Não existe demanda nem está em avaliação pela CONITEC o tratamento do transtorno bipolar assim como para outra indicação.

Atualmente, não existe PCDT para o tratamento do Transtorno Bipolar Tipo II (TB2), embora exista protocolo vigente para o Transtorno Bipolar Tipo I (TB1). A justificativa para a exclusão do TB2 foi registrada no próprio documento: “Apesar das altas prevalências e da relevância clínica do TAB do tipo II e dos demais transtornos relacionados, a evidência clínica específica para o seu tratamento ainda é limitada. Devido à maior disponibilidade de evidência clínica relacionada ao tratamento do TAB do tipo I, o presente Protocolo contempla apenas esse diagnóstico e tratamento.” Essa justificativa, contudo, evidencia uma **lacuna importante nas diretrizes públicas**, considerando a alta prevalência, o impacto funcional e a complexidade terapêutica do TB2. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

Passados mais de oito anos da publicação do PCDT do TB1 (em 2016), causa preocupação o fato de a CONITEC ainda não ter promovido a elaboração de um PCDT específico para o TB2, ou, ao menos, ampliado o escopo do protocolo existente para contemplar ambos os subtipos. A ausência de diretrizes clínicas formais para o TB2 contribui para a manutenção de desigualdades no acesso a tratamentos eficazes no âmbito do SUS. Não há, até o presente momento, manifestação da CONITEC sobre elaboração de PCDT para o TB2 (Figura 1).

Conforme as informações públicas da CONITEC (Figura 2), o PCDT para o TB1 encontra-se atualmente em processo de atualização. Vale lembrar que a versão vigente foi publicada em 30 de março de 2016.

Figura 1: Informações sobre os Protocolos e Diretrizes em atualização, elaboração ou análise pela Conitec



Fonte: Painel de Monitoramento da CONITEC - <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>

Figura 2: Informações sobre os Protocolos e Diretrizes em atualização, elaboração ou análise pela Conitec



Fonte: Painel de Monitoramento da CONITEC - <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>



#### 4. Aplicação dos Temas 6 e 1234 do STF e Conclusão

O caso analisado expõe uma situação emblemática de lacuna nas diretrizes clínicas do SUS: o paciente possui diagnóstico confirmado de Transtorno Bipolar Tipo II (CID F31.8), condição que **não é contemplada por Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** vigente. Essa ausência de diretriz específica compromete a oferta de tratamento adequado na rede pública, uma vez que as alternativas disponíveis são direcionadas exclusivamente ao Transtorno Bipolar Tipo I.

Sem PCDT para o TB2, não há medicamentos padronizados ou linhas de cuidado formalmente estabelecidas no SUS. Como consequência, o médico assistente recorreu a evidências científicas e diretrizes clínicas para prescrever o uso combinado de lítio com desvenlafaxina — esta última em substituição à venlafaxina, que causou efeitos adversos no paciente, ambas pertencentes à classe dos IRSNs. Apesar de tratar-se de uso off label, a estratégia adotada encontra respaldo em diretrizes clínicas como as da WFSBP, CANMAT/ISBD e KMAP-BP, que indicam a utilização de antidepressivos da classe dos IRSNs, como adjuvantes ao lítio em episódios depressivos do TB2.

A inexistência de PCDT vigente para o TB2 não pode ser interpretada como justificativa para a ausência de avaliação pela CONITEC, mas sim como um dos elementos que evidenciam a omissão do Estado diante de uma condição clínica prevalente, incapacitante e já amplamente reconhecida pela literatura científica. A ausência de protocolo, nesse contexto, não elimina a responsabilidade do poder público, mas a agrava, pois mantém milhares de pacientes desassistidos e fora das políticas formais de incorporação de tecnologias. Tal lacuna reforça o caráter de excepcionalidade do caso e justifica a intervenção judicial como única via possível para garantir acesso a tratamento eficaz e seguro, conforme os critérios estabelecidos pelo Supremo Tribunal Federal nos Temas 6 e 1234.

Diante do exposto, recomenda-se o fornecimento da desvenlafaxina, diante da ausência de alternativa terapêutica padronizada no SUS, da comprovação de eficácia e segurança clínica no caso concreto, e da observância aos critérios excepcionais definidos pelo STF nos Temas 6 e 1234.



## REFERÊNCIAS

- ANVISA. *Bula Succinato de Desvenlafaxina*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=105830881>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- COLVARD, M. D. Key differences between Venlafaxine XR and Desvenlafaxine: An analysis of pharmacokinetic and clinical data. *Mental Health Clinician*, v. 4, n. 1, p. 35–39, jan. 2014. Disponível em: <<https://mhc.kglmeridian.com/view/journals/mhcl/4/1/article-p35.xml>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- CORYELL, W.; MARK ZIMMERMAN. *Transtornos bipolares*. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/professional/transtornos-psiQUIATRICOS/transtornos-do-humor/transtornos-bipolares>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- GITLIN, M. J. Antidepressants in Bipolar Depression: An Enduring Controversy. *International Journal of Bipolar Disorders*, v. 6, n. 1, p. 25, dez. 2018. Disponível em: <<https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-018-0133-9>>. Acesso em: 18 jun. 2025.
- GRUNZE, H. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the Long-Term Treatment of Bipolar Disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, v. 14, n. 3, p. 154–219, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15622975.2013.770551>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- JEONG, J.-H. et al. Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2022: Comparisons with Other Treatment Guidelines. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 21, n. 1, p. 32–48, 28 fev. 2023. Disponível em: <<http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2023.21.1.32>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- LORENZO-LUACES, L.; AMSTERDAM, J. D. Effects of Venlafaxine versus Lithium Monotherapy on Quality of Life in Bipolar II Major Depressive Disorder: Findings from a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Psychiatry Research*, v. 259, p. 455–459, jan. 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178117316177>>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA nº 315, DE 30 DE MARÇO DE 2016 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. . 30 mar. 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)*. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>>. Acesso em: 14 maio. 2025.
- PACCHIAROTTI, I. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 170, n. 11, p. 1249–1262, nov. 2013. Disponível em: <<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2013.13020185>>. Acesso em: 17 jun. 2025.



**DEFENSORIA PÚBLICA**  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA  
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
Coordenação  
de Saúde

PARK, J. H. et al. Short Term Second-Generation Antidepressant Monotherapy in Acute Depressive Episodes of Bipolar II Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacology Bulletin*, v. 52, n. 2, p. 45–72, 31 maio 2022.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica [recurso eletrônico]*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

YATHAM, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments ( CANMAT ) and International Society for Bipolar Disorders ( ISBD ) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders*, v. 20, n. 2, p. 97–170, mar. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12609>>. Acesso em: 17 jun. 2025.

Rio de Janeiro, 18/06/2025