



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. José Leão Santiago Campos

PROCESSO Nº.:183180017893

SECRETARIA: Juizado Especial da Comarca de Conselheiro Lafaiete

COMARCA: Conselheiro Lafaiete

REQUERENTE: P. C. N. F.

IDADE: 37 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento VIMPAT e LEVETIRACETAM.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40

FINALIDADE / INDICAÇÃO:Epilepsia de difícil controle

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 53.484

NOTA TÉCNICA: 2017.000433

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1.Os medicamentos prescritos são indicados para tratamento da enfermidade da paciente?

2. Os medicamentos estão incluídos na lista SUS? Em caso de resposta negativa, qual seria a opção de tratamento pelo SUS para a parte autora?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documentos médicos de 19/09/1977 e vários outros sem data, trata-se de PCNF, 20 anos com diagnóstico de displasia cortical frontal, apresentando quadro de epilepsia de difícil controle, com 2 a 3 crises diárias de início focal que às vezes se generalizam. Em uso de diversas classes de medicamentos, a saber: Levetiracetam, Oxcarbamazepina, Lamotrigina, Vimpat, Clobazam, tendo tentado diversos esquemas anteriormente sem resultados satisfatórios, cursando com crises graves. Necessita do uso contínuo de Levetiracetam para controle dos sintomas por tempo indeterminado.

A epilepsia é uma desordem caracterizada por predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas. A crise epilética é um distúrbio



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

transitório da função cerebral, secundário a atividade neuronal anormal, paroxística resultando em sinais ou sintomas clínicos secundários transitórios. As crises causam consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Afeta de 0,5% a 1,0% da população mundial, segundo a idade, sexo, etnia e condições socioeconômicas. Associa-se a aumento da mortalidade devido a risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita e a elevação do risco de comorbidades psiquiátricas especialmente a depressão e a ansiedade além dos riscos de problemas psicossociais tais como: perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social.

Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE), as crises epilépticas são classificadas em: focais e generalizadas, conforme suas características clínicas e eletroencefalográficas (EEG). As crises focais iniciam-se de forma localizada em área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. Podem ser com e sem perda da consciência. As generalizadas originam em um ponto da rede neural, capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais. Podem ser caracterizadas como ausência, ausência atípica, mioclônica, tônica, clônica, tônico-clônica ou grande mal, atônica e status epiléptico que pode ocorrer tanto na focal como na generalizada. Existem vários fatores etiológicos da epilepsia que são agrupados pela ILAE em 3 categorias: genéticas, estruturais/metabólicas e as de causas desconhecidas. O grupo das estruturais enquadra a maioria dos casos, a saber as observadas na infância secundárias a anormalidades congênitas ou lesões perinatais; nas desordens metabólicas como nos erros inatos do metabolismo e alcoolismo; na esclerose temporal mesial; no traumatismo craniano; nos tumores e lesões expansivas intracranianas; nas doenças cerebrovasculares como no acidente vascular encefálico; nas doenças degenerativas, por exemplo o Alzheimer; nas doenças



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

infeciosas e nas autoimunes. **As principais causas das epilepsias focais são: traumatismo craniano, neoplasias cerebrais primárias, doenças cerebrovasculares e esclerose temporal mesial.**

Na maioria dos casos, o **diagnóstico de epilepsia é feito clinicamente por meio da obtenção de história detalhada e de exame físico geral**, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para a descrição da crise. Idade de início, frequência de ocorrência das crises, intervalos entre as crises incluindo o menor e o maior na história do paciente), fatores precipitantes e ocorrência de aura devem ser caracterizados com o auxílio de um diário de crises. Os exames complementares são orientados pelos achados clínicos sendo o principal o EEG. O EEG auxilia no estabelecimento de um diagnóstico acurado, já que permite: identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme cerebral; orientar a classificação da síndrome epiléptica e direcionar o tratamento com o fármaco antiepiléptico (FAE) adequado. O ECG não é obrigatório, nem essencial para diagnosticar epilepsia. Exames de imagem tais como a ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio são solicitados em: jovens com primeiro episódio de crise convulsiva; casos de refratariedade ao tratamento com evidência de progressão da doença; naqueles com suspeita de causas estruturais muito comuns na epilepsia focal. Achados de alterações a RM são comuns e ocorrem em torno de 50% dos pacientes.

O tratamento da epilepsia objetiva propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de adequado controle de crises, com o mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, a remissão total das crises. O controle satisfatório da epilepsia leva não só a melhora da qualidade de vida, mas propicia maior possibilidade de menor prejuízo e comprometimento do desenvolvimento neurológico do paciente. O tratamento medicamentoso com FAE é a base do tratamento da epilepsia e estas drogas devem ser continuadas até



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

que ocorra o completo desaparecimento das crises pelo tempo mínimo de 2 anos. A avaliação da resposta ao tratamento deve ser realizada em 3 meses, levando-se em conta a eficácia e segurança do tratamento, quanto a redução do número de crises e a tolerância às drogas considerando-se principalmente seus efeitos adversos cognitivos e comportamentais. A decisão de iniciar o tratamento baseia-se fundamentalmente em 3 critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente, eficácia e efeitos adversos do FAE escolhido para o tratamento. Todas as drogas antiepilépticas possuem vantagens e desvantagens em relação a efetividade, farmacocinética, farmacodinâmica, tolerabilidade, potencial de interações medicamentosas e efeitos adversos. Assim o tratamento deve ser individualizado buscando a droga específica ideal para o controle dos fatores de geração e propagação das crises do paciente, determinando seu adequado controle. A maioria dos pacientes responde bem a monoterapia com dose ajustada gradualmente, até o completo controle das crises e/ou a ocorrência de efeitos adversos..A associação de fármacos constitui-se em uma das combinações terapêuticas para o tratamento da epilepsia de difícil controle. A associação de mais de duas drogas na terapêutica da epilepsia em geral não é segura, devido ao aumento da toxicidade do tratamento, sendo reservados a casos de convulsões de diferentes tipos. Poucos pacientes parecem obter benefícios com esta associação. Descartado os principais problemas quanto a aderência ao tratamento e metabolismo individual das drogas, a não resposta a mais de duas drogas é considerada como refratariedade ao tratamento. Aproximadamente 30% dos pacientes, tratados adequadamente, continuam a ter crises, sem remissão. Nesta situação o tratamento não medicamentoso cirúrgico está indicado.

No tratamento medicamentoso os principais mecanismos de ação dos FAE são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. Assim estes FAE



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

apresentam como efeitos adversos principais entre outros a sonolência, sedação, fadiga, alterações motoras, comportamentais e prejuízo cognitivo. A frequência e intensidade da ocorrência dos efeitos adversos, varia conforme a dosagem, interação medicamentosa, tolerância individual. Os FAE mais recentes apresentam melhor perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas, porém pouco se conhece do seus efeitos a longo prazo.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da epilepsia está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Epilepsia (PCDT). Na epilepsia focal o PCDT da epilepsia recomenda a **monoterapia com drogas clássicas como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio**. Diante da falha do tratamento com o primeiro fármaco, deve-se fazer a substituição gradual por outro fármaco de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Ocorrendo falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivante. Os medicamentos descritos no protocolo para **terapia adjuvante (aditiva) de pacientes com epilepsia focal são clobazam, topiramato, ácido valproílico, vigabatrina, gabapentina, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina**, sendo em adultos recomendado esquemas carbamazepina, fenitoína e ácido valproico. **Este PDCT não preconiza a associação de mais de dois fármacos, já que poucos pacientes parecem obter benefício adicional com tal conduta.**

Clobazam: benzodiazepínicos com ação no receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, que atua aumentando a frequência de aberturas destes receptores e assim, aumentando as correntes inibitórias neuronais. Indicado como **droga adjuvante** capaz de reduzir a frequência de crises **nas epilepsias focais**.

Levetiracetam: s-enantiômero, análogo do piracetam, que exerce suas propriedades antiepiléticas ligando-se especificamente à proteína 2A da vesícula



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

sináptica, interferindo com a exocitose e liberação de neurotransmissor na fenda sináptica. Aprovado na Europa e Estados Unidos como terapia adjuvante para crises focais em adultos. **Apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas.** De acordo com a Anvisa, é indicado como **monoterapia** para o tratamento de **crises convulsivas focais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia.** Já nas recomendações da CONITEC pode ser **utilizado como terapia adjuvante associado a drogas de primeira linha**, em pacientes com: **epilepsia focal** (crises simples ou complexas) e na epilepsia primariamente **generalizada em adultos e crianças** com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) **em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha.**

Lamotrigina FAE que parece agir inibindo os canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos, não tendo efeito GABAérgico ou semelhança química com os FAE indutores enzimáticos. **Alguns autores sugerem sua associação com ácido valproico para o tratamento de pacientes refratários**, a fim de se obter maior eficácia, com as possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os mesmos. Revisão sistemática da Cochrane, reafirmou a eficácia da **lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias.** No idoso é mais bem tolerada do que a carbamazepina e nas mulheres em idade fértil, tem sido apontada como fármaco de escolha. Entretanto, nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia pela lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas. Assim esta droga **está indicada** como:

- **Monoterapia de crises primariamente generalizadas e nas focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- Terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade; de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.

Oxcarbazepina derivado da carbamazepina, contendo um átomo de oxigênio adicional no anel de dibenzazepina. **A oxcarbazepina foi desenvolvida em um esforço para introduzir um novo fármaco antiepiléptico com eficácia similar à carbamazepina, mas sem os seus efeitos adversos indesejados.** Em uma revisão de 2004, os subcomitês da **Academia Americana de Neurologia e da American Epilepsy Society** concluíram que a oxcarbazepina é uma monoterapia efetiva em adolescentes recém diagnosticados e adultos com crises focais ou mistas e em adultos e crianças com crises focais refratárias. Entretanto este medicamento **não foi incluído no SUS**, não estando indicado no PCDT, **visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis.** A literatura carece de estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, que é considerada fármaco de primeira escolha para tratamento desse nicho de pacientes.

Lacosamida: Vimpat, aminoácido funcionalizado com um novo mecanismo de ação, desenvolvido como um fármaco antiepiléptico para uso oral e venoso. O principal mecanismo de ação da lacosamida é o aumento seletivo da inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem, sem afetar a inativação rápida, o que pode normalizar os limiares de disparo neuronal. **A análise deste medicamento pela CONITEC** incluiu duas relevantes revisões sistemáticas sobre o tratamento da epilepsia refratária, já que inexistem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro antiepiléptico para o tratamento da epilepsia focal. **Os resultados obtidos com as comparações indiretas sugerem similaridade de eficácia e segurança entre todos os FAE, avaliados para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários a**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

monoterapia, não sendo possível estabelecer superioridade entre eles.

Assim após análise das evidências disponíveis e avaliação econômica a CONITEC, deliberou pela **não incorporação da lacosamida no SUS**. Em outros países a lacosamida é fornecida para tratamento da epilepsia focal refratária, em similaridade à carbamazepina, gabapentina, topiramato lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio ou clobazam nos casos de refratariedade ou intolerância ao tratamento em primeira linha.

As associações de FAE devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína fenobarbital + ácido valproico). **Na associação de fármacos há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação, no tratamento de crises focais e generalizadas; assim como evidências de que o uso de carbamazepina em combinação com lamotrigina pode favorecer o aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos devido a interações farmacodinâmicas adversas.** Em casos de pacientes refratários a tratamentos medicamentosos (persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois FAE de primeira linha, em doses adequadas), **a adesão ao tratamento deve ser revista, bem como dosagem sérica das medicações para avaliar a efetiva administração antes da incorporação de múltiplas terapias, sendo recomendado os seguintes procedimentos para auxiliar na investigação e condução dos casos:**

- **RM do encéfalo** obrigatória para identificar a presença de lesão cerebral, forte preditor de refratariedade a tratamento medicamentoso em monoterapia;
- **diário de registro de crises**, importante para a determinação refratariedade;
- **relatório médico**, com descrição das drogas e doses máximas empregadas;



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- **teste psicométrico** para casos de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de medicamentos convencionais.

Conclusão: O paciente **em uso de** lacosamida, levetiracetam, clobazam, lamotrigina, oxcarbamazepina **devido a diagnóstico de epilepsia focal refratária. Nesta condição não há tratamento curativo, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida.**

Conforme **PCDT Epilepsia não está preconizada a associação de mais de dois fármacos no tratamento da epilepsia, já que poucos pacientes parecem obter benefício adicional com tal conduta. De todos fontes consultadas, CONITEC; guidelines para tratamento de epilepsia; protocolos para tratamentos de epilepsia nenhuma contempla a associação de várias drogas como solicitado. Todas as drogas descritas podem ser usadas na epilepsia, mas não associadas. A adesão ao tratamento deve ser revista, bem como dosagem sérica das medicações para avaliar a efetiva administração antes da incorporação de múltiplas terapias.**

O levetiracetam está incorporado no SUS desde 2017. A lacosamida não está disponível no SUS.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) Relatório de Recomendação nº 290/2017. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia Julho/2017. 27p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio_levetiracetam_Epilepsia_290_FINAL_2017.pdf.
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 17



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

de 21 de Junho de 2018 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

84p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf.

3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

4) Relatório de Recomendação nº 290/2017. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. Dezembro/2017

V – DATA:

13/08/2018 NATJUS – TJMG