



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. Dirceu Wallace Baroni

PROCESSO Nº.:0081180012791

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: Bonfim

REQUERENTE: J. A. C, C

IDADE: 16 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento LEVETIRACETAM (keppra)250mg 4CP de 12 em 12 horas, 240 comprimidos; LAMOTRIGINA 100mp 1CP de 12 em 12 horas - 60 comprimidos por mês; CLOBAZAM (Frisium) 10mg1CP de 8 em 8 horas - 90 comprimidos por mês.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40.3

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento de convulsões graves até 8 vezes/dia

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 12.111

NOTA TÉCNICA: 2017.000738

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Informações técnicas acerca do medicamento solicitado, prazos e procedimentos disponibilizados para o caso como os presentes autos.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documentos médicos de 11/08/2018, trata-se de JACC, 16 anos com diagnóstico de epilepsia de difícil controle, epilepsia generalizada idiopática, que se iniciou aos 2 anos de idade. Fez uso de vários tratamentos com Depakene, Clonazepan, Risperidona, Fenobarbital, dentre outros sem lograr êxito. Com o passar dos anos, as crises convulsivas foram variando de ataques com convulsões graves de curta duração e com perturbação do estado de consciência, à ataques de maior duração e perda da consciência. Os ataques de maior duração com perda da consciência tornaram-se cada vez



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

mais frequentes, ocorrendo várias vezes, durante o dia e a noite, chegando até a 8 episódios/dia de crises convulsivas com perda da consciência. Só em julho de 2017, após mais de 10 anos sem êxito com os tratamentos, o controle total das crises (com últimas crises registradas em 28/05 e 20/10/2017), foi alcançado ao se atingir as doses ideais com a associação de: Levetiracetam-250mg 4 comp de 12/12horas, Lamotrigina-100mg 1 comp de 12/12horas e Clobazam-10mg 1 comp de 8/8horas. Assim sem este tratamento o paciente fica impedido do convívio social e de estudar já que as crises retornam.

A epilepsia é uma desordem que se caracteriza pela predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas. A crise epilética é um distúrbio 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 ao risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita e da elevação do risco de comorbidades psiquiátricas (depressão e a ansiedade) e 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 epiléticas **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



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

ausência, ausência atípica, mioclônica, tônica, clônica,ônico-clônica ou grande mal, atônica e status epilético 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 (Alzheimer); nas doenças infecciosas e nas autoimunes.

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, fatores precipitantes e ocorrência de aura, frequência de ocorrência e intervalos entre as crises incluindo o menor e o maior, devem ser caracterizados com o auxílio de 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 epilética e direcionar o tratamento com o fármaco antiepilético (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 e pacientes com suspeita de causas estruturais. Achados de alterações a RM são comuns e ocorrem em torno de 50% dos pacientes.



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

O tratamento da epilepsia objetiva propiciar uma 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 melhoria da qualidade de vida, mas propicia maior possibilidade de reduzir o prejuízo e comprometimento do desenvolvimento neurológico do paciente. O uso de tratamento medicamentoso com FAE é a base da terapia da epilepsia. 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 FAE possuem vantagens e desvantagens em relação a farmacocinética, efetividade, farmacodinâmica, tolerabilidade, efeitos adversos e potencial de interações medicamentosas. 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. O adequado controle é obtido com 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, principalmente quanto aos efeitos adversos cognitivos e comportamentais..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 alternativas 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**



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

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.

A terapia medicamentosa com os FAE apresenta drogas cujos os principais mecanismos de ação são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. Os principais efeitos adversos dos FAE são: 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 a respeito de 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) atualizado em 2018. Na epilepsia focal o PCDT recomenda monoterapia com drogas clássicas como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. Diante da falha do tratamento com o primeiro fármaco, este deve ser gradualmente substituído por outra droga de primeira escolha, mantendo-se monoterapia. Ocorrendo falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, a combinação de dois FAE deve ser tentada. **Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante de pacientes com epilepsia e disponibilizados no Componente da Atenção Especializada da Assistência Farmacêutica inclui: topiramato, vigabatrina, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina.** O Componente Especializado é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013 que responde pela linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso,



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

financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Os medicamentos referidos neste Componente fazem parte da estratégia da Política de Assistência Farmacêutica, que disponibiliza medicamentos destinados ao tratamento de doenças específicas, visando garantir a integralidade do cuidado medicamentoso, no nível ambulatorial, conforme os PDCT do Ministério da Saúde. São também chamados de Medicamentos de Dispensação Excepcional, sendo sua disponibilização de responsabilidade do Estado.

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

Levetiracetam: s-enantiômero, análogo do piracetam. Atua pela ligação específica à proteína 2A da vesícula 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.** A CONITEC considera que existem evidências de eficácia e segurança suficientes para sua utilização na **terapia adjuvante de pacientes** com epilepsia focal e **epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos** (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) **que não responderam à monoterapia com FAE de primeira linha** conforme PCDT de epilepsia. Incorporado ao SUS em dezembro de 2017.

Lamotrigina: FAE que parece agir inibindo os canais de sódio dependentes de



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

voltagem, levando a inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não é GABAérgico e não tem 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 entre os mesmos. **Revisão sistemática da Cochrane, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises nas epilepsias focais refratárias.** No idoso é mais bem tolerada do que a carbamazepina e nas mulheres em idade fértil, tem sido apontada como droga de escolha. Entretanto, nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia pela lamotrigina, e alguns podem inclusive serem agravados. 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;
- **Terapia adjuvante de crises de pacientes com mais de 2 anos de idade focais e crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut.**

O uso de combinação de FAE deve associar um fármaco de espectro amplo como ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, a um de espectro restrito, como: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, evitando o uso de 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 para o tratamento de crises focais e generalizadas; assim como evidências do aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos pela interações farmacodinâmicas adversas com o uso de carbamazepina em combinação com lamotrigina. **A refratariedade ao tratamento medicamentoso** (persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois FAE de primeira linha, em doses adequadas), **obriga a revisão da adesão ao tratamento e avaliação da efetiva**



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

administração da droga pela dosagem sérica destas, antes da incorporação de múltiplas terapias. Outras medidas podem corroborar nesta avaliação, como:

- **RM do encéfalo** 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;
- **teste psicométrico** nos casos de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de medicamentos convencionais.

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

É importante mencionar o adequado resultado alcançado com a terapia proposta, possibilitando sucesso no controle das crises convulsivas e melhoria da qualidade de vida do paciente.

Conforme **PCDT Epilepsia** revisado em **2018 todas as drogas** descritas **podem ser usadas na epilepsia, e estão disponíveis no SUS** por meio do **Componente da Atenção Especializada da Assistência Farmacêutica. Vale ressaltar que o levetiracetam foi incorporado ao SUS em Dezembro de 2017.**

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.



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

- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 17 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) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. 2014. 165p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/16/Livro-2-CEAF.pdf>

V – DATA:

24/08/2018 NATJUS – TJMG