

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Simone Torres Pedroso

PROCESSO Nº.: 0027180159181

SECRETARIA: Vara da Infância e Juventude/VEP

COMARCA: Betim

<u>I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:</u>

REQUERENTE: I. M. S. S.

IDADE: 17 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Oxcarbazepina 300mg, Vigabatrina 500mg,

Topiramato 100mg, PEG, fraldas e cadeira de rodas adaptada sob medida.

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40 e Q 85.1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Epilepsia refratária

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG: 72.747

NOTA TÉCNICA: 2017.000979

II - PERGUNTAS DO JUÍZO: Informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos.

III - CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico datado de 11/12/2018, trata-se de paciente IMSS, 17 anos com esclerose tuberosa e desde os 6 meses de idade apresentando epilepsia de difícil controle, a despeito do uso de anticonvulsivantes. Cursou com atraso do desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor, além de incontinência esfincteriana. Em uso de topiramato, vigabatrina, nitrazepan e oxicarbamazepina, com bom controle das crises e diminuição do risco de aspiração, asfixia e/ou sequelas cognitivas motoras.

A esclerose tuberosa, é doença genética rara, multi-sistêmica que causa tumores benignos que crescem no cérebro e em outros órgãos vitais como rins, coração, olhos, pulmões e pele. Caracteriza por deficiência



mental, epilepsia e tumores faciais benignos tipo adenoma sebáceo. A Deficiência Mental pode estar ausente em cerca de 30% dos casos, mas as convulsões, de difícil controle, aparecem em cerca de 80%, começando antes dos 5 anos de idade. Ainda não há cura para essa síndrome, apenas tratamento para sanar seus sintomas e normalmente associado ao uso de anticonvulsivantes no intuito de se controlar as crises epilépticas.

epilepsia é uma desordem caracterizada por predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas. A crise epiléptica é um distúrbio transitório da função cerebral, secundário a atividade neuronal anormal, paroxística resultando em sinais ou sintomas clínicos secundários transitórios. Afeta de 0,5% a 1,0% da população mundial, segundo idade, sexo, etnia e condições socioeconômicas. Apresenta elevado risco de comorbidades psiquiátricas especialmente a depressão e ansiedade. Tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais como isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, perda da carteira de habilitação, desemprego, disfunção sexual e estigma social. Associada a aumento da mortalidade devido a risco de acidentes, traumas, crises prolongadas e morte súbita.

Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE), as crises epilépticas são classificadas em: focais e generalizadas, conforme suas características clínicas e eletroencefalográficas (EEG). As focais iniciam-se de forma localizada em uma área específica do cérebro, e suas manifestações dependem do local de início e da propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. Podem ser com ou sem perda da consciência. As generalizadas originam em um ponto da rede neural, capaz de recrutar rapidamente bilateralmente outras redes. Caracterizam-se como ausência, ausência atípica, mioclônica, tônica, clônica, tônico-clônica ou grande mal, atônica e status epiléptico. O status epiléptico pode ocorrer na crise focal ou generalizada. Existem vários fatores etiológicos da epilepsia que são agrupados em 3 categorias pela



ILAE: genéticas, estruturais/metabólicas e as de causas desconhecidos. A categoria estrutural reúne a maioria dos casos e se relaciona a: esclerose temporal mesial; traumatismo craniano; desordens metabólicas (erros inatos do metabolismo e alcoolismo); tumores e lesões expansivas intracranianas; doenças degenerativas (Alzheimer); doenças cerebrovasculares (acidente vascular encefálico); doenças infecciosas ou auto-imunes e anormalidades congênitas ou lesões perinatais.

Normalmente, o diagnóstico de epilepsia é clínico, obtido por história clínica e exame físico detalhados, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. O auxílio de uma testemunha ocular e o uso de um diário podem ser importantes para a caracterizar as crises. 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. Exames complementares são orientados pela clínica sendo o principal o Eletroencéfalograma (EEG). O ECG não é obrigatório, nem essencial mas auxilia no diagnóstico acurado, ao permitir: identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme cerebral; orientar a classificação da síndrome e direcionar o tratamento com o fármaco antiepiléptico (FAE). Exames de imagem como a ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio são solicitados especialmente em: jovens com primeiro episódio de crise convulsiva; na refratariedade ao tratamento com evidência de progressão da doença; na suspeita de causas estruturais. Alterações à 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 possibilita um menor prejuízo do comprometimento do



desenvolvimento neurológico do paciente. O uso de FAE é a base do tratamento da epilepsia e deve ser mantido até que ocorra o completo desaparecimento das crises por pelo menos 2 anos. A decisão de iniciar o tratamento baseia-se em 3 critérios fundamentais: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente, eficácia e efeitos adversos do FAE escolhido para o tratamento. A avaliação da resposta ao tratamento deve ser realizada em 3 meses, levando-se em conta sua eficácia e segurança, quanto a redução do número de crises, a tolerância às drogas e principalmente seus efeitos adversos cognitivos e comportamentais. Todas os FAE possuem vantagens e desvantagens em relação a farmacocinética/ dinâmica, efetividade, potencial de interações medicamentosas tolerabilidade e efeitos adversos. Portanto o tratamento deve ser individualizado buscando a droga específica ideal para o adequado controle dos fatores de geração e propagação das crises do paciente. 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 FAE constitui-se em uma das combinações terapêuticas para o tratamento da epilepsia de difícil controle. A associação de mais de duas drogas em geral não é segura, pois leva a aumento da toxicidade do tratamento, e deve ser reservado a casos de convulsões de diferentes tipos, mas poucos 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 refratariedade ao tratamento. Mesmo com tratamento adequado 30% dos paciente mantêm crises sem remissão estando nesta situação indicada a cirurgia.

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. Os principais efeitos adversos



são: sonolência, sedação, fadiga, prejuízo cognitivo, alterações motoras e comportamentais. A frequência e intensidade destes efeitos variam com a dosagem, a interação medicamentosa e a 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). 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, devese 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 FAE. Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante (aditiva) de pacientes com epilepsia focal são clobazam, topiramato, ácido valpróico, vigabatrina, gabapentina, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina, sendo em adultos recomendado esquemas carbamazepina, fenitoína e ácido valproico. Alguns destes medicamentos para terapia adjuvante, são disponibilizados no Componente da Atenção Especializada da Assistência Farmacêutica (CEAF) e também chamados de Medicamentos de Dispensação Excepcional, sendo sua disponibilização de responsabilidade do Estado como: topiramato, vigabatrina, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina.

O PDCT da epilepsia não preconiza a associação de mais de dois fármacos, já que poucos pacientes parecem obter benefício adicional com tal conduta. Entretanto esta associação de FAE pode ser útil na epilepsia de difícil controle com o uso de fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito



(p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), evitando 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, 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 epilépticas 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, 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;
- teste psicométrico para casos de efeitos cognitivos negativos devido ao uso de medicamentos convencionais.

Vigabatrina é um análogo estrutural do GABA que inibe irreversivelmente a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro. As duas maiores indicações deste fármaco são o tratamento de crises de espasmos epilépticos e de crises focais refratárias. Seu uso em adultos restringe-se a pacientes com epilepsia grave que não respondem a outros FAE, devido a seus potenciais efeitos adversos graves. No entanto, comparada à carbamazepina, sua eficácia é inferior em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. Revisão sistemática da Cochrane comparando eficácia e



segurança em relação a carbamazepina concluiu que as evidências são insuficientes para recomendar a vigabatrina como primeira escolha 125,128. Ela também agrava mioclonias. Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa. No PCDT da epilepsia é indicada na:

- Monoterapia de espasmos epilépticos, particularmente nos casos de **Esclerose Tuberosa**;
- Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

Topiramato apresenta um largo espectro de eficácia, e sua estrutura é distinta da dos outros FAE, tendo sido implicado em vários mecanismos de ação, incluindo o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação inibitória GABAérgica, antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica. Revisão sistemática confirmou a eficácia do topiramato como fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias e em monoterapias de crises convulsivas recém diagnosticada. No PCDT da epilepsia é indicado:

- Monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

Oxcarbazepina derivado da carbamazepina, contendo um átomo de oxigênio adicional no anel de dibenzazepina. Desenvolvida em um esforço para introduzir um novo FAE 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 a literatura carece de muitos estudos de qualidade comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina. Revisão da Cochrane mostrou que:

- quanto a eficácia dos tratamentos com carbamazepina e oxcarbazepina, não houve diferenças significativas no tempo até a suspensão do tratamento, no tempo de suspensão do tratamento devido ao controle inadequado das crises, no tempo até a primeira crise pós-randomização ou no tempo de remissão de 12 meses de convulsões:
- a tolerabilidade dos dois tratamentos foi comparável sem diferenças no número total de eventos adversos, porém número significativamente menor de pacientes tratados com carbamazepina apresentou náuseas ou vômitos, o que sugere uma vantagem da desta em relação a oxcarbazepina.

Na conclusão da revisão, estas drogas, oxcarbazepina e a carbamazepina parecem ser igualmente eficazes e bem toleradas, embora os intervalos de confiança em torno das estimativas sejam amplos e não se descartam a possibilidade de existirem diferenças importantes; sendo consenso que ambas apresentam o mesmo mecanismo de ação (inibição dos canais de sódio e dos canais de cálcio), não existindo superioridade de eficácia da oxicarbazepina frente a outros FAE (fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina).

A CONITEC-SUS, não recomendou a incorporação da oxcarbazepina ao SUS, não estando esta, indicada no PCDT da epilepsia, já que não possui vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis.



A recomendação do uso de polietilenoglicol (PEG), um laxativo osmótico, não foi bem caracterizada no quadro clínico, mas parece associarse a quadro de constipação intestinal. O PEG é um laxativo em pó, pouco absorvido pelo organismo, insípido e inodoro, disponível nos pesos moleculares de 3350 e 4000 Dalton, com ou sem adição de eletrólitos, que pode ser misturado a vários líquidos. Exerce ação osmótica, não irritativa, não degradado pelas bactérias intestinais determinando aumento do conteúdo de água das fezes. Tem indicação de bula para o tratamento da constipação intestinal: funcional associada a doenças ou medicamento, da gravidez puerpério; com impactação fecal e no preparo intestinal de cirurgias e exames endoscópicos ou radiológicos. No caso em tela, mesmo não havendo nenhuma descrição médica que caracterize a presença de constipação, ao se inferir sua presença temos de considerar que a constipação dever abordada medidas com terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas. As medidas não medicamentosas envolvem mudança no hábito de vida como entre outras o uso de dieta rica em fibras, aumento da ingesta de líquidos, prática regular de exercícios físicos, hábito regular de defecação. Em alguns casos o uso de laxatixos pode ser necessário e no mercado brasileiro existe um arsenal de drogas laxativas, das quais estão disponíveis no SUS: glicerol supositório, lactulose na forma de xarope e sulfato de magnésio na forma de pó para solução oral. O PEG não está disponível no SUS e não há estudos de elevada evidência científica que atribuam sua superioridade terapêutica em relação aos medicamentos disponíveis no SUS. No caso apresentado além de não existir evidências de constipação não há indicação de imprescindibilidade do seu uso em detrimento às opções disponíveis no SUS e nem tão pouco de contra indicação as estas opções. Estudos revelam que a eficácia e segurança entre os diversos laxativos existentes se equivalem, sobretudo quando indicado seu uso a longo prazo.



Desde de 2011 o Ministério da Saúde instituiu no Sistema Único de Saúde (SUS), o Programa Melhor em Casa indicado para pessoas que, estando em estabilidade clínica, necessitam de atenção à saúde em situação de restrição ao leito ou ao lar, temporária ou definitiva, ainda que se apresentam com algum grau de vulnerabilidade na qual a atenção domiciliar é considerada a oferta mais oportuna para tratamento, paliação, reabilitação e prevenção de agravos, visando a ampliação de autonomia do usuário, família e cuidador. A inclusão no Programa, se faz pela procura do usuário a unidade de saúde que dará os encaminhamentos pertinentes, de modo a melhor atender as necessidades apresentadas, incluindo os cuidados e fornecimento de insumos. de fraldas, permite ajudar o cuidado do paciente. A dispensação de fraldas está prevista no SUS por meio do Programa Farmácia Popular aos pacientes geriátricos ou com incontinência, desde que o paciente seja deficiente ou tenha idade igual ou superior a 60 (sessenta) anos. Para a obtenção deste benefício o paciente deverá apresentar prescrição, laudo ou atestado médico que indique a necessidade do uso de fralda, no qual também conste, a hipótese de paciente com deficiência, e sua respectiva Classificação Internacional de Doenças (CID). É importante destacar que o Programa não prevê definição de marca, já que não existe embasamento técnico para tal. O fornecimento de cadeiras de rodas é previsto desde 1993 na tabela de Procedimentos, Medicamentos, Orteses, Próteses e Materiais Especiais (OPMs) do SUS. A portaria no 1.272, de 25 de junho de 2013, incluiu o fornecimento de cadeiras de rodas com adaptação postural na tabela de OPMs Para ser elegível a esta protese/órtese é necessário uma prescrição médica, associada a laudos com avaliação de avaliação multiprofissional completa especificando sua condição necessidade. Estes documentos devem ser apresentados a sua unidade de saúde, que encaminhará estas informações ao Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS para o devido



processamento pelo sistema de dispensação de OPMs

Conclusão: O caso em tela trata de paciente de 17 anos com esclerose tuberosa apresentando epilepsia de difícil controle a despeito do uso de FAE, do desenvolvimento neuropsicomotor, cognitivo e incontinência esfincteriana. Atualmente com bom controle das crises epilepticas com o uso de oxicarbamazepina, topiramato, vigabatrina, nitrazepan.

Nesta condição não há tratamento curativo, mas existem alternativas paliativas para controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida. As drogas topiramato, vigabatrina têm indicações bem estabelecidas na epilepsia. Conforme o PCDT da epilepsia são disponibilizadas por meio do CEAF, sendo seu fornecimento em quantidade insuficiente e/ou sua falta são questões relacionadas à Gestão do SUS.

Conforme a literatura e o PCDT Epilepsia a oxcarbazepina não está disponível no SUSc e nem possui vantagens terapêuticas em relação aos agentes constantes no elenco de medicamentos do SUS. Na literatura há poucos estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, considerada fármaco de primeira escolha para tratamento da epilepsia.

Em relação as citações da petição inicial quanto ao fornecimento de fraldas, PEG e cadeiras de rodas adaptadas, cumpre-se dizer que as mesmas nem sequer foram citadas no relatório médico para judicialização do acesso à saúde. Entretanto são demandas relacionadas à questão de Gestão do SUS e com fornecimento previsto nos Programas Farmácia Popular (Fralda), Atenção Primária (substitutos do PEG), cadeiras de rodas (SIA/SUS).

<u>IV - REFERÊNCIAS:</u>

1) 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. Brasília, Junho de 2017 84p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/ Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf.



- 2) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment. 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- MW, Polman SKL. Oxcarbamazepine versius carbamazepine monotherapy for partial onset seizerus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; 4 Art. No.: CD006453. Disponível em: DOI:10.1002/14651858. CD00 6453. pub2.
- 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. Brasília, 2014.165p. Disponível http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf /2014/dezembro/16/Livro-2-CEAF.pdf.
- 5) Portaria nº 937, de 7 de Abril de 2017. Altera a **Portaria nº** 111/GM/**MS**, de 28 de janeiro de 2016. Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB), para ampliar a cobertura de fraldas geriátricas às pessoas com deficiência. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/ prt0937_10 _ 04_ 2017.html.
- 6) Portaria nº 825, 25 de Abril de 2016. Redefine a Atenção Domiciliar no âmbito do SUS e http://bvsms.saude. atualiza equipes habilitadas. Disponível em: gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0825_25_04_2016.html.
- 7) Ministério da Saúde. Portaria no 1.272, de 25 de Junho de 2013. Inclui Procedimentos de Cadeiras de Rodas e Adaptação Postural em Cadeiras de Rodas na tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Sáude. Brasília, junho de 2013. 21p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1272 _25_06_2013.html.

<u>V – DAT</u>A:

NATJUS - TJMG 11/01/2019