



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. Juiza de Direito Dra. Simone Torres Pedroso

PROCESSO Nº.: 0027180159181

SECRETARIA: Vara da Infância e Juventude/VEP

COMARCA: Betim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

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: CRM: 72.747

NOTA TÉCNICA: 2017.000978

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.** Coursou com atraso do desenvolvimento cognitivo e neuropsicomotor, além de incontinência esfinteriana. 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



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

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 epiléticas.

A epilepsia é uma desordem caracterizada por 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. Apresenta elevado risco de comorbidades psiquiátricas especialmente depressão e ansiedade, além dos riscos de problemas psicossociais como: isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, perda da carteira de habilitação, desemprego, disfunção sexual e estigma social. Está 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 epiléticas são classificadas em: focais e generalizadas, conforme suas características clínicas e eletroencefalográficas (EEG)**. As crises focais iniciam-se de forma localizada em uma 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 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 epilético. O status epilético pode ocorrer na crise focal ou generalizada.



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

Existem vários fatores etiológicos da epilepsia que são agrupados em 3 categorias pela ILAE: genéticas, estruturais/metabólicas e as de causas desconhecidos. A categoria estrutura reúne a maioria dos casos que se relacionam 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 uma história clínica e exame físico detalhados**, 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. O uso de um diário de crises pode auxiliar. Exames complementares são orientados pela clínica sendo o principal o Eletroencefalograma (EEG). O ECG não é obrigatório, nem essencial para diagnosticar epilepsia, mas auxilia no 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. Exames de imagem 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. 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



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

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 uso de FAE é a base do tratamento da epilepsia e devem ser mantido até que ocorra o completo desaparecimento das crises pelo tempo mínimo de 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 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. **Todas as drogas antiepilépticas 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, devido ao aumento da toxicidade do tratamento, e deve ser reservado 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.** Mesmo com o tratamento adequado, **aproximadamente 30% dos paciente continuam a ter crises sem remissão. Nesta situação o tratamento não medicamentosos**



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

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. Os principais efeitos adversos destes 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 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, 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 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.**



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 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 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;
- **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



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

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**



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

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 oxcarbazepina frente a outros FAE (fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina).**



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

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.

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, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, cognitivo e incontinência esfíncteriana. Atualmente com bom controle das crises epilépticas com o uso de oxicarbamazepina, topiramato, vigabatrina, nitrazepa

Nesta condição não há tratamento curativo, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida. As drogas topiramato, vigabatrina têm indicações bem estabelecidas e conforme o PCDT Epilepsia podem ser usadas na epilepsia generalizada e focal, e estão disponíveis no SUS por meio do CEAF.

Conforme a literatura e o PCDT Epilepsia a oxcarbazepina não possui vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis, e não está incluída no SUS. A literatura apresenta poucos estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, considerada fármaco de primeira escolha para tratamento da epilepsia.

IV – REFERÊNCIAS:

- 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.
- 3) Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy



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

for partial onset seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2009; 4
Art. No.: CD006453. Disponível em: [DOI: 10.1002/14651858.CD00 6453. pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006453.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 em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/16/Livro-2-CEAF.pdf>.

V – DATA:

03/01/2019 NATJUS – TJMG