



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. Espagner Wallysen Vaz Leite

PROCESSO Nº.: 0512180080669

SECRETARIA: Juizado Especial Cível

COMARCA: Pirapora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: N. B. A. A.

IDADE: 12 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Keppra e Lamotrigina

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G40.6, F 72 F919

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Evitar convulsões e sequelas neurológicas e físicas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 14.289

NOTA TÉCNICA: 2017.000952

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1) Os medicamentos solicitados Keppra 100mg, Lamotrigina 50mg são aprovados para Anvisa? 2) Os medicamentos solicitados estão incluídos na lista do RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica? 3) Em caso negativo, há protocolo para inclusão na lista de medicamentos de alto custo para o tratamento da moléstia da solicitante? 4) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou depende de importação? 5) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento? 6) Qual o custo médio dos medicamentos solicitados? 7) Existem medicamentos similares fornecidos pela rede pública? 8) Existe alguma outra observação a ser feita?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documento médico datado de 18/09/2018, trata-se de NBAA, 12 anos com diagnóstico de epilepsia de difícil controle e retardo mental, sendo totalmente dependente para as atividades diárias. Faz



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

acompanhamento neurológico no Hospital Infantil João Paulo II em uso de Levetiracetam 100mg, Lamotrigina 50mg e Neozine. Necessita de tratamento especializado e atenção diferenciada na escola, incluindo apoio do professor. Sem mais informações quanto a doença, seu tratamento e condição da paciente.

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 ausência, ausência atípica, mioclônica, tônica, clônica, tônico-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



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

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 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 ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio são indicados em pacientes: jovens com primeiro episódio de crise convulsiva; com evidência de progressão da doença e refratariedade ao tratamento; com suspeita de causas estruturais. Achados de alterações à RM são comuns e ocorrem em torno de 50% dos pacientes.

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



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

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 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 estando indicado o tratamento cirúrgico.



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 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 (CEAF) inclui: topiramato, vigabatrina, ácido valproico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina.** O CEAF 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, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, por 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



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 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.

Levetiracetam: s-enantiômero, análogo do piracetam, aprovado pela ANVISA. 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. Sua eficácia e segurança foram confirmadas em recente meta-análise**, na qual o fármaco utilizado como terapia adjuvante em epilepsias com múltiplos tipos de crises foi significativamente superior ao placebo na redução na frequência de crises em pelo menos 50% e no índice de pacientes com remissão de crises, além de ter demonstrado frequência muito baixa de efeitos adversos sérios (trombocitopenia, leucopenia, rash cutâneo). **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 e crises tônico-clônico generalizadas) **que não responderam à monoterapia com FAE de primeira linha;**
- **crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários;**
- **tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, no caso de falha terapêutica de outros antiepiléticos preconizados no SUS, conforme o PCDT de epilepsia.**



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

Esta droga foi **incorporado ao SUS** em dezembro de 2017. Conforme tabela CMED de 08/10/2018 KEPPRA, 100MG/ML SOL OR CT FR VD AMB150ML+SER 3ML tem preço máximo de venda ao consumidor (PMC) de R\$ 116,85.

Lamotrigina: FAE que parece agir inibindo os canais de sódio dependentes de voltagem, levando a inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não é GABAérgico e não tem semelhança química com os FAE indutores enzimáticos. É aprovado pela ANVISA e está **incluído na RENAME**. **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.**

Conforme tabela CMED de 08/10/2018 a lamotrigina 50 MG COM SUS CT BL AL/AL tem PMC variando de R\$ 200,19 a R\$ 312,94, conforme frasco de 30 ou 60 ml respectivamente.

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



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

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 administração da droga pela dosagem sérica destas, antes da incorporação de múltiplas terapias** associada a:

- **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 relatório apresentado é pobre em dados e apenas cita paciente com **diagnóstico de epilepsia de difícil controle e retardo mental, sem mais especificações. Em uso de levetiracetam, lamotrigina e neozine, sem menção ao uso/falha com outros FAE.**

Não há tratamento curativo para epilepsia, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida. As drogas levetiracetam, lamotrigina têm indicações bem estabelecidas e conforme o PCDT Epilepsia revisado em 2018 podem ser usadas na epilepsia generalizada, e estão disponíveis no SUS por meio do CEAF. Entretanto o caso não descreve características que possam ser evidenciadas nas indicações o PDCT. Vale ressaltar que o levetiracetam foi incorporado ao SUS em Dezembro de 2017.



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

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 290/2017. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Brasília 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 21 de Junho de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília, Junho de 2018. 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. Brasília, 2014. 165p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/16/Livro-2-CEAF.pdf>.
- 5) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. Brasília, Agosto de 2018. Atualizada em 10/08/2018. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/documents/...2018.../2d77d412-39cf-4c4b-9173-2d24df68eea3.

V – DATA:

02/01/2019 NATJUS – TJMG