



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. Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 0624190001401

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: São João da Ponte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: W. K. P. O.

IDADE: 07 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Trileptal e Depakene

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40.3

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Controle e tratamento de crises convulsivas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 12.069

NOTA TÉCNICA: 2017.0001021

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Viabilidade de fornecimento dos Fármacos solicitados.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documento médico datado de 10/01/2019, trata-se de WKPO, **07 anos com crises convulsivas de difícil controle**. Em acompanhamento especializado neurológico, **usando Depakene e Trileptal, com necessidade de manutenção desta drogas em uso contínuo e ininterrupto, já que com as formulações genéricas as crises se tornam refratárias. 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



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 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 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**



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

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 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



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

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.

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,



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

porém pouco se conhece a respeito de seus efeitos a longo prazo.

No SUS as alternativas de terapêutica farmacológica para o tratamento da **epilepsia estão previstas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Epilepsia (PCDT) atualizado em 2018 e são disponibilizadas por meio dos Componentes Básico (CBAF) e Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)**. Esses são regulamentados pela Portarias GM/MS no 1.555 e 1.554, de 30 de julho de 2013 e respondem pela primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema e pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, através de pactuação entre os entes federados. Portanto a União, Estados e Municípios, têm a responsabilidade, competência e legitimidade para orientar e organizar as políticas públicas de saúde, pautadas pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade. Conseqüentemente qualquer incorporação de tecnologia ou medicamento no SUS é padronizada mediante as análises técnico-científicas das melhores evidências disponíveis e de estudos de impacto financeiro para o Sistema. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros, com relação custo-benefício adequada, que proporcionem a formação, proteção e recuperação da saúde da população, estabelecidos pelo artigo 196 da Constituição Brasileira. Os medicamentos disponíveis no SUS e descritos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), representam aqueles considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir de estudos científicos que comprovam sua eficácia no tratamento de grande percentual de pessoas acometidas por uma determinada doença, devendo ser os medicamentos de escolha ao se iniciar tratamento médico, que podem ser enquadrados como:

Alternativa farmacêutica, medicamentos com o mesmo princípio ativo, não necessariamente na mesma dosagem, natureza química (éster, sal, base) ou forma farmacêutica, porém, **com a mesma atividade terapêutica**.



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

Alternativa terapêutica, medicamentos com diferentes princípios ativos, indicados para um mesmo objetivo terapêutico ou clínico, mesma indicação e, almejando o mesmo efeito terapêutico.

Na epilepsia focal o PCDT recomenda monoterapia com drogas clássicas do CBAF 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 CEAF incluem: topiramato, vigabatrina, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina.**

O Depakene®, Valproato de sódio: possui o íon valproato, que quando circulante no sangue é responsável pelo efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas. Todas as formulações existentes deste íon (ácido valpróico, valproato de sódio ou magnésio, amido) são equivalentes com relação à eficácia e segurança e não existe na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações. O ácido valproico é um dos principais antiepilépticos utilizados, com eficácia estabelecida para múltiplos tipos de crises. Picos máximos de concentração são atingidos 2 horas após a ingestão oral. É altamente ligado às proteínas (90%), e a meia-vida de eliminação é de cerca de 15 horas. Seu mecanismo de ação pode envolver redução na frequência de disparos dos canais de sódio, ativação da condutância do potássio e, possivelmente, ação direta sobre outros canais iônicos. É sabido que o ácido valproico tem um efeito GABAérgico por meio da elevação do GABA cerebral por diversos mecanismos: inibição da GABA-transaminase, aumento das enzimas sintetizadoras do GABA,



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

aumento da liberação e inibição da recaptação do GABA. O uso de ácido valproico para casos de crises focais apresenta eficácia limitada, devido principalmente à necessidade de doses significativamente maiores do que as usadas para crises generalizadas. **É indicado como monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.**

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 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.

Assim 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. **É consenso que este fármaco apresenta o mesmo**



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

mecanismo de ação da carbamazepina (inibição dos canais de sódio e dos canais de cálcio), não existindo superioridade em eficácia da oxcarbazepina frente a outros fármacos utilizados no tratamento da epilepsia (fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina).

O medicamento oxcarbazina já foi analisado pela CONITEC-SUS, que deliberou por não incorporar a referida tecnologia no âmbito do SUS. Desta forma a oxcarbazepina não está indicada no PCDT da epilepsia, visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis.

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 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



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

uso de medicamentos convencionais.

Conclusão: O caso em tela trata de **criança de 7 anos de idade com crises epilépticas de difícil controle em uso de Depakene e Trileptal, com necessidade de manter tais drogas já que com os genéricos as crises se tornam refratárias. Sem mais informações quanto a doença, seu tratamento com outras alternativas, condição clínica do paciente, ou análise química que comprove química a não efetividade das formulações genéricas.**

Não há tratamento curativo para epilepsia, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida. O ácido valpróico Depakene tem indicações bem estabelecidas na epilepsia conforme o PCDT Epilepsia revisado em 2018. Todas as suas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança e não existe na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações.

O medicamento oxcarbazina não está indicado no PCDT da epilepsia, pois não possui vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis no SUS, conforme análise da CONITEC..

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) 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.
- 2) Koch MW, Polman SKL. [Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures](#). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2009; 4 Art. No.: CD006453. Disponível em: [DOI: 10.1002/14651858.CD006453.pub2](#).



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

- 3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 4) Depakene Ácido Valpróico Bula ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7043672018&pIdAnexo=10681592.

V – DATA:

06/02/2019 NATJUS – TJMG