



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. José Leão Santiago Campos

PROCESSO Nº.: 0183180116398

SECRETARIA: 1º JD da Unidade Jurisdicional

COMARCA: Conselheiro Lafaiete

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. V. F.

IDADE: 18 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Depakote® Divalproato de sódio

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Apreciação de liminar

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG: 52.102

NOTA TÉCNICA: 2017.000975

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Viabilidade de fornecimento dos Fármacos solicitados.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme documento médico datado de 08/11/2018, trata-se de JVF, 18 anos **com quadro de epilepsia decorrente de esclerose mesial temporal, com crises convulsivas de difícil controle**, em acompanhamento especializado neurológico pela **saúde suplementar**. Fez uso de **ácido valpróico e topiramato, sem controle das crises**. Apresentou **estabilização do quadro, com controle clínico adequado das crises com uso de depakote® 500mg de 12/12 horas**. **Necessita manter o uso desta droga devido a estabilização do quadro. 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



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

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 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



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

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 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



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

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.

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



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

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 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. Consequentemente 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



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 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**.

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 valproico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina.**

O Depakote®, Divalproato de sódio: tem como princípio ativo a mistura de coordenação estável de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1 e formado durante a neutralização parcial do ácido valproico com 0,5 equivalente de hidróxido de sódio. Os fármacos podem se apresentar sob a forma ácida (ácido valproico) ou sob a forma de sal (valproato de sódio), dependendo da forma farmacêutica disponibilizada e das características farmacológicas e/ou toxicológicas do medicamento (menor irritação gástrica ou efeito terapêutico rápido, por exemplo). **Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. É dissociado em íon valproato no trato gastrointestinal,**



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

que quando circulante no sangue é **responsável pelo efeito antiepiléptico**. Assim todas as formulações existentes deste íon (ácido valpróico, divalproato 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. Estudo de revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes que estavam tomando divalproato e tinham mudado para o ácido valpróico, concluiu que o ácido valpróico e divalproato de sódio parecem ter eficácia equivalente no tratamento de pacientes hospitalizados, cronicamente psicóticos. Os resultados deste estudo sugerem que o ácido valpróico é um agente adequado, pois possui um custo menor que o divalproato de sódio e produz um resultado similar do tratamento. **Consequentemente o divalproato de sódio, uma das formulações do valproato de sódio, é terapeuticamente equivalente ao ácido valpróico. O Ácido Valpróico consta na RENAME e, portanto, é usualmente fornecido pelo SUS através das Secretarias Municipais de Saúde. 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, aumento da liberação e inibição da recaptação do GABA. O uso de ácido valpróico para casos de crises focais apresenta eficácia limitada, devido principalmente à necessidade de doses significativamente maiores do que as usadas para crises generalizadas. **O depakote é indicado pela ANVISA no**



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 da mania, na profilaxia da enxaqueca migrânea e no tratamento da epilepsia. Na epilepsia é usado como monoterápico ou como terapia adjuvante de adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises, assim como no tratamento de quadros de ausência simples e complexa.

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 uso de medicamentos convencionais.

Conclusão: O caso em tela trata de **jovem de 18 anos de idade com crises**



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

epilépticas de difícil controle, secundária a esclerose mesial temporal. Fez uso de ácido valproico e topiramato sem controle das crises. Em uso de Depakote com adequado controle da epilepsia, com necessidade de manter tal droga. Sem mais informações quanto a doença, seu tratamento com outras alternativas, condição clínica do paciente.

Não há tratamento curativo para epilepsia, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença epilepsia com impacto na qualidade de vida. O PCDT da epilepsia recomenda monoterapia com drogas clássicas do CBAF como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio ou em sua falha 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 valproico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina. 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.

O ácido valproico tem indicações bem estabelecidas na epilepsia conforme o PCDT Epilepsia revisado em 2018. Todas as suas formulações, incluindo o divalproato de sódio 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.

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 2018. 84p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.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 Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. Nota técnica 17/2012 Divalproato de sódio. Brasília, Maio 2012. 4p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/Divalproato-de-s--dio---atualizada-em-02-12-2013-.pdf>
- 3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 4) Depakote Divalproato de sódio. Bula do profissional de saúde ANVISA. 104p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23824862016&pIdAnexo=3948965.

V – DATA:

27/06/2019 NATJUS – TJMG