



NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 285

Solicitante: Juiz da 1ª Vara da Comarca de Pacajus

Número do processo: 0002827-58.2019.8.06.0136

Data: 08/07/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO

Pág

1. Tema	2
1. Considerações teóricas	2
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	10
4. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	12
5. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	14
6. Conclusões	19
7. Respostas aos questionamentos	20
8. Referências	22



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso dos medicamentos lamotrigina, clobazam, oxcarbazepina e levetiracetam para o tratamento da Epilepsia e síndromes epilépticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal (CID 10: G 40).

1) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).

A epilepsia é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises. A epilepsia está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social).

Uma crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes condições:

- Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população.

A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e



idade adulta. A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%. No Brasil, Marino e colaboradores encontraram uma prevalência da doença de 11,9/1.000 na Grande São Paulo, enquanto Fernandes e colaboradores descreveram 16,5 indivíduos com epilepsia ativa para cada 1.000 habitantes em Porto Alegre. Num levantamento porta-a-porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, Noronha e colaboradores encontraram uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4/1.000 habitantes. A prevalência foi maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000).

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises.

Os fármacos antiepilépticos são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepilépticos.

2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

Deve-se buscar um fármaco antiepiléptico com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica.

A decisão de iniciar um tratamento antiepiléptico baseia-se fundamentalmente em três critérios:

Risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento.

O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd. Recorrência das crises epiléticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por pessoas mais vulneráveis, nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

Os fármacos antiepilépticos de 1ª (ditos tradicionais), 2ª (ditos recentes) e 3ª (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de



interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilépticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por 20 a 30 anos. O estudo SANAD confirma esta afirmação e agrega que a escolha do tratamento inicial não tem impacto na qualidade de vida (QV) após 2 anos de seguimento. **O que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial.**

Com relação a ensaios clínicos randomizados (ECR), existem, até o momento, seis estudos bem delineados, todos envolvendo pacientes com epilepsias focais. Em geral, a lamotrigina e gabapentina foram mais efetivas do que a carbamazepina em idosos. Em adultos jovens, a carbamazepina foi mais efetiva do que o fenobarbital, primidona e a vigabatrina, enquanto o ácido valproico teve eficácia comparável à da carbamazepina. Um ensaio aberto randomizado comparou carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato em epilepsias focais, bem como ácido valproico, lamotrigina e topiramato em epilepsias generalizadas e inclassificáveis⁵⁰. O estudo concluiu que a lamotrigina é mais efetiva do que a carbamazepina, gabapentina e topiramato como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal, e o ácido valproico é mais efetivo (eficácia + tolerabilidade) do que o topiramato e mais eficaz do que a lamotrigina nas epilepsias generalizadas e inclassificáveis. **Entretanto, a revisão sistemática da Cochrane conclui pela igualdade de eficácia.**

As recomendações da ILAE, baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade para escolha de fármacos antiepilépticos, são as seguintes:

- ▣ Adultos com epilepsia focal – carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- ▣ **Crianças com epilepsia focal – carbamazepina;**
- ▣ Idosos com epilepsia focal – lamotrigina e gabapentina;
- ▣ Adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e EMJ – nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Especificamente para crises de ausência, uma análise sistemática que incluiu cinco pequenos estudos, dos quais apenas um randomizado, comparando a eficácia de etossuximida, ácido valproico, lamotrigina e placebo, não foi suficiente para levantar evidências úteis para a prática clínica. Mais recentemente, um ECR com 453 crianças com diagnóstico recente de epilepsia do tipo ausência comparou a eficácia do ácido valproico com a da etossuximida e da lamotrigina. Os resultados mostraram



eficácia semelhante para o ácido valproico e a etossuximida, e inferior para a lamotrigina.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I. **Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada no protocolo do Ministério da Saúde.** Em um estudo prospectivo, **47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos.**

Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10% a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo de um segundo fármaco.

Lamotrigina

O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os antiepilépticos indutores enzimáticos.

Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico para o tratamento de pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois fármacos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados os casos de 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados. Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95%: 1,87-3,91).

A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de crises TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Os autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo.



Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos.

Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985 e 2007.

Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação à carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado¹²¹. Recente estudo demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros fármacos antiepilépticos. Por conta dos menores riscos de teratogênese, e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, a lamotrigina tem sido apontada como um fármaco de escolha no tratamento da EMJ em mulheres em idade fértil. Entretanto, nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia pela lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.

Clobazam

O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gamaaminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Ao ligar-se aos receptores GABA-A, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, as correntes inibitórias neuronais.



O clobazam é rapidamente absorvido pelo trato digestivo, atingindo picos de concentração máximos no sangue em cerca de 90 minutos. A meia-vida é longa (em torno de 20 horas). Este fármaco é fortemente ligado às proteínas séricas (cerca de 85% das moléculas). Suas principais vantagens são a alta eficácia, o rápido início de ação e a boa tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos e problemas relacionados à sua retirada (abstinência).

Revisão sistemática conduzida por Michael e Marson, incluindo 196 pacientes, concluiu que o clobazam como adjuvante pode reduzir a frequência de crises nas epilepsias focais. No entanto, o estudo não define que tipo de paciente poderá se beneficiar mais com o fármaco, nem o período de tempo em que o benefício se manterá.

Indicações:

- ▣ Terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias;
- ▣ Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é um 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. Foi usado pela primeira vez para tratar neuralgia do trigêmeo em 1989. Foi introduzido pela primeira vez na Dinamarca em 1990, e agora está registrado em 54 países em todo o mundo como monoterapia e terapia adjuvante para crises focais.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, a oxcarbazepina mostrou-se segura, eficaz e bem tolerada como terapia adjuvante em uma dose de 6-51 mg/k/dia em crianças com crises focais⁸³. A oxcarbazepina é estabelecida como eficaz ou efetiva como monoterapia inicial para crianças com epilepsias focais recém diagnosticadas ou não tratadas. No único estudo de classe I nesta categoria, a oxcarbazepina demonstrou eficácia superior (em comparação com a fenitoína) e eficácia igual. 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. Não é recomendada para crises generalizadas primárias ou sintomáticas.



O risco de hiponatremia é significativamente maior em pacientes tratados com oxcarbazepina (29,9%) do que em aqueles tratados com carbamazepina (13,5%). As reações adversas mais comuns são: em crianças - vômitos (33%), dor de cabeça (31%), sonolência (31%), tontura (28%); em adultos - tontura (22%), náusea (16%) e dor de cabeça (13%).

Em recente meta-análise, que avaliou dois ensaios clínicos randomizados, com 961 participantes, entre adultos e crianças, a oxcarbazepina como terapia adjuvante em epilepsias focais foi 2 a 3 vezes superior ao placebo, tanto na redução da frequência de crises em mais de 50%, como no índice de pacientes que apresentou remissão de crises. No entanto, deve-se lembrar que esses resultados não podem ser extrapolados para o uso da oxcarbazepina em monoterapia.

Este medicamento não está indicado no protocolo do Ministério da Saúde, visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis. O único estudo com evidência classe I no tratamento de crises focais em crianças, o fármaco foi comparado à fenitoína. A literatura carece de estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, que é considerada fármaco de primeira escolha para tratamento desse nicho de pacientes.

Levetiracetam

O levetiracetam é um s-enantiômero, análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000, e que agora é comercializado em mais de 50 países. Acredita-se que o levetiracetam exerça suas propriedades antiepilépticas ligando-se especificamente à proteína 2A da vesícula sináptica⁷⁴, interferindo com a exocitose e liberação de neurotransmissor na fenda sináptica. Com base nos resultados de ensaios pivotais duplocegos realizados nos Estados Unidos e na Europa, seu uso como terapia adjuvante para crises focais em adultos foi aprovado, e apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas.

Verificou-se que tem efeito antiepiléptico não inferior à carbamazepina.

O levetiracetam apresenta um perfil farmacocinético favorável, com rápido início de ação e baixa ligação a proteínas, e acredita-se que, por isso, apresente menos efeitos adversos e menor interação com outros fármacos.

Uma meta-análise, com 11 estudos e o total de 1.861 pacientes participantes, concluiu que, comparado a placebo, o levetiracetam como terapia adjuvante, na dose de 2 g/dia, proporcionou redução quatro vezes maior de crises focais em adultos (taxa de resposta de 30%). Em crianças, na dose de 60 mg/kg/dia, o



levetiracetam apresenta o dobro de eficácia em relação a placebo, com taxa de resposta de 25%. A eficácia e segurança do levetiracetam 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).

Indicações:

- ▣ Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico 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, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no protocolo do Ministério da Saúde.

3) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

O medicamento Lamotrigina, Clobazam, Oxcarbazepina e Levetiracetam (Keppra) são aprovados pela ANVISA com as seguintes indicações em bula:

Lamotrigina é uma droga antiepiléptica indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

Clobazam é um ansiolítico e anticonvulsivante pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos. Que não interfere no rendimento psicomotor, permitindo o desempenho das atividades normais do paciente.

Oxcarbazepina é indicada como um medicamento antiepiléptico de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante. A oxcarbazepina é um derivado da carbamazepina e foi desenvolvida em um esforço para introduzir um novo fármaco antiepiléptico com eficácia similar à carbamazepina, mas sem os seus efeitos adversos indesejados.



Levetiracetam é indicado é indicado como monoterapia para o tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
LAMOTRIGINA 100 MG (FORLUT – BIOLAB SANUS) 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30	R\$109,41	R\$ 151,25	R\$87,36	R\$ 436,80	R\$ 5.241,60
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
CLOBAZAM (FRISIUM - SANOFIAVENTIS) 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20	R\$ 18,38	R\$ 25,41	R\$14,67	R\$ 44,01	R\$ 528,12
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					
Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
OXCARBAZEPINA (MEDLEY) 300 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30	R\$ 32,64	R\$ 45,12	R\$26,06	R\$ 130,30	R\$ 1563,60
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Tabela de preços da medicação (preço por)				
---	--	--	--	--

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Medicamento	PF	PMC ICMS 0%	PMVG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
LEVETIRACETAM (KEPPRA - UCB BIOPHARMA) 750 MG COM REV CT BL AL PVC TRANS X 60	R\$ 340,56	R\$ 456,85	R\$271,90	R\$ 271,90	R\$ 3.262,80
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

4) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

Os medicamentos lamotrigina (25mg, 50mg e 100mg), clobazam (10mg e 20mg) e levetiracetam (250 e 750 mg, solução oral 100 mg/mL) são disponibilizados pelo SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) estando contemplados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009.

O medicamento levetiracetam pertence ao grupo 1A do Componente Especializado. Sendo o grupo 1 aquele cujo financiamento está sob a responsabilidade exclusiva da União. É constituído por medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o Componente, por aqueles indicados para doenças mais complexas, para os casos de refratariedade ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. Os medicamentos do Grupo 1 devem ser dispensados somente para as doenças (CID-10) contempladas no Componente e se dividem em: Grupo 1A - medicamentos com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e Grupo 1B - medicamentos adquiridos pelos estados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério da Saúde, na modalidade Fundo a Fundo. A responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos do Grupo 1 (1A e 1B) é das Secretarias Estaduais de Saúde. Independentemente do Grupo, o fornecimento de medicamentos padronizados no CEAF deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), estabelecidos pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional.



A lamotrigina e o clobazam pertencem ao Grupo 2 que é composto por medicamentos financiados e adquiridos pelas secretarias de Saúde dos estados; conforme a Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Ceaf no âmbito do SUS. O Componente Especializado, disponibiliza os medicamentos conforme as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente, de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

Abaixo está a lista de medicamentos indicados para o tratamento da Epilepsia pelo SUS, de acordo com a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - (Publicada em 27/06/2018):

- Carbamazepina
- Clobazam
- Clonazepam
- Levetiracetam
- Etossuximida
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Gabapentina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Vigabatrina
- Ácido valproico, Valproato de sódio
- Primidona
- Topiramato

Já o medicamento oxcarbazepina é disponibilizado pelo SUS. Segundo a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) possui as seguintes concentrações 300 mg, 600 mg e suspensão oral 60 mg/ml. As concentrações 300 mg e 60 mg/ml



estão contempladas no Elenco de medicamentos para a Assistência Farmacêutica na Atenção Secundária em Saúde, conforme a resolução nº. 171/2018 – CIB/CE.

5) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

A PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018, do Ministério da Saúde e da Secretaria de Atenção à Saúde, considerando o Relatório de Recomendação nº 347 de novembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia recomenda os seguintes fármacos:

Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL.

Dose inicial: 250 mg/dia.

Escalonamento: 250 mg/dia a cada 3 dias.

Dose máxima: 3.000 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

*Intolerância gástrica significativa (menor com o uso de valproato de sódio).
Tomar após alimentação*

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Dose inicial:

Adultos: 200 mg/dia.

Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia.

Crianças abaixo de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia.

Escalonamento:

Adultos: 200 mg/dia/semana.

Crianças de 6 a 12 anos: 100 mg/dia/semana.



☑ *Crianças com menos de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana.*

Dose máxima:

☑ *Adultos: 1.800 mg/dia.*

☑ *Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia.*

☑ *Crianças com menos de 6 anos: 35 mg/kg/dia.*

Intervalo de dose: se não for a formulação de liberação lenta, tem de ser utilizada 3 a 4 vezes ao dia, após alimentação.

Clobazam:

comprimidos de 10 e 20 mg

Dose inicial: 5-10 mg/dia.

Escalonamento: 5 mg/dia/semana.

Dose máxima: 40 mg/dia.

Intervalo de dose: 1 a 2x/dia

Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml).

Dose inicial: 0,25 mg/dia (crianças de 2 a 12 anos: 0,01 mg/kg/dia).

Escalonamento: 0,25 mg/dia/semana (crianças: 0,1-0,2 mg/kg/dia/semana).

Dose máxima: 10 mg/dia.

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia.

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL.

Dose inicial: 250 mg/dia.

Escalonamento: 250 mg/dia/semana.

Dose máxima: 1.500 mg/dia.

Intervalo de dose: 2-3 administrações/dia.



Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL.

Dose inicial: 100 mg/dia.

Escalonamento: 100 mg/dia/semana.

Dose máxima: 500 mg/dia.

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia.

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL.

Dose inicial: 50 mg/dia.

Escalonamento: 50 mg/dia/semana.

Dose máxima: 300 mg/dia.

Intervalo de dose: dose única diária.

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.

Dose inicial: 15 mg/kg/dia ou máximo de 300 mg/dia.

Escalonamento: 300 mg/dia (15 mg/kg/dia).

Dose máxima: 3.600 mg/dia (50-100 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

☑ *Monoterapia:*

Dose inicial: 25 mg/dia por 2 semanas; 50 mg/dia por mais 2 semanas.

Escalonamento: 50-100 mg a cada 1-2 semanas.

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

☑ *Terapia adjuvante com ácido valproico:*

Dose inicial: 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas (0,15 mg/kg/dia); 25 mg/dia por mais 2 semanas (0,3 mg/kg/dia).



Escalonamento: 25-50 mg a cada 1-2 semanas (0,3 mg/kg).

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

☑ *Terapia adjuvante com fármacos antiepilépticos indutores enzimáticos:*

Dose inicial: 50 mg/dia por 2 semanas (0,6 mg/kg/dia); 100 mg/dia por mais 2 semanas (1,2 mg/kg/dia).

Escalonamento: 100 mg a cada 1-2 semanas (1,2 mg/kg).

Dose máxima: 700 mg/dia (5-15 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 2 a 3 tomadas reduzem efeitos adversos de pico de dose.

Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL – frascos de 150 mL.

Dose inicial: 500 mg 2 vezes ao dia.

Escalonamento: 500 mg/semana.

Dose máxima: 3000 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações ao dia.

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.

Dose inicial: 100 mg/dia.

Escalonamento: 100 mg/dia/semana.

Dose máxima: 750 mg/dia.

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

☑ *Adultos:*

Dose inicial: 25 mg/dia.

Escalonamento: 25-50 mg/semana.

Dose máxima: 400 mg/dia.



Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

☒ *Crianças e adolescentes de 6 a 16 anos:*

Dose inicial: 1-3 mg/kg/dia.

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana.

Dose máxima: 9 mg/kg/dia ou 250 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

☒ *Crianças de 2-6 anos:*

Dose inicial: 0,5-1 mg/kg/dia.

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana.

Dose máxima: 9 mg/kg/dia ou 100 mg/dia.

Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

Nota: Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se utilizar a metade da dose.

Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

Dose inicial: 500 mg/dia.

Escalonamento: 500 mg/semana.

Dose máxima: 3.000 mg/dia (150-200 mg/kg/dia)

Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia

Ainda, recomenda os seguintes critérios para associação medicamentosa:

Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais.

Há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação, no tratamento de crises focais e generalizadas. Há, também, evidências de que o uso de carbamazepina em combinação com lamotrigina pode favorecer o aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos devido a interações farmacodinâmicas adversas.



De forma geral, as associações devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína fenobarbital + ácido valproico).

6) Conclusões

Considerando-se a evidência avaliada representativa do conhecimento médico produzido até o presente momento, percebe-se que o que influencia significativamente a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial. Quanto aos fármacos revisões sistemáticas, dentre elas algumas da Colaboração Cochrane concluem pela igualdade de eficácia de alguns dos fármacos propostos. Em especial, a oxcarbamazepina não está indicada no protocolo do Ministério da Saúde, visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis. Ainda, sabe-se que poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada no protocolo do Ministério da Saúde. 47% dos pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos.

7) Respostas aos Questionamentos

a) *Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para o quadro clínico da autora, considerando as peculiaridades do presente caso?*

Resposta: Abaixo está a lista de medicamentos indicados para o tratamento da Epilepsia pelo SUS, de acordo com a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - (Publicada em 27/06/2018):

- Carbamazepina
- Clobazam
- Clonazepam
- Levetiracetam
- Etossuximida
- Fenitoína
- Fenobarbital



- Gabapentina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Vigabatrina
- Ácido valproico, Valproato de sódio
- Primidona
- Topiramato

b) *Os medicamentos requeridos nesta ação se apresentam como indicados e eficientes para tratamento do quadro clínico da parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?*

Sim, pode.

c) *Existem estudos que comprovam a eficácia dos referidos compostos nutricionais diante do quadro clínico que se apresenta?*

Resposta: Não se aplica ao presente caso.

d) *Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?*

Resposta: Sim, sem subsídios para afirmar com convicção.

e) *Existem outros compostos alimentares adequados ao tratamento da parte autora?*

Resposta: Não se aplica ao caso em questão.

f) *A medicação requerida neste processo é aprovada pela anvisa e está incorporada ao SUS?*

Resposta: Sim, não.

g) *Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso dos citados compostos alimentares no presente caso?*

Resposta: Não se aplica ao caso em questão.

h) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que a alimentação prescrita e requerida judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?*



Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Não se aplica ao caso em questão.



8) Referências

1. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Tabela atualizada em 15/04/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFIRMIDADE_GOV_2019-05-22.pdf/791930bc-9030-46a1-93b1-4f679f192616>
2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS o Ministério da Saúde.) Disponível em: <<http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>>
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia - Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018 (Publicada em 27/06/2018)
4. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/assistencia-farmacautica/medicamentos-rename/componente-especializado-da-assistencia-farmacautica-ceaf>>
5. Medicamentos do Grupo 1A e 1B do CEAF Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/18/Grupo1-site-ceaf-atualizado-em-17.01.2019.pdf>>
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia - Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018 (Publicada em 27/06/2018)
7. Nota Técnica N° 290/2013 (atualizada em 24/11/2015), do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/Clobazam.pdf>>
8. Medicamentos atenção farmacêutica secundária - AFS – 2019. RESOLUÇÃO N°. 171/2018 – CIB/CE. Disponível em: <<https://www.saude.ce.gov.br/download/resolucoes-cib-2018/>>
9. Nota Técnica N° 62 /2012, do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Oxcarbazepina--atualizada-em-02-12-2013-.pdf>
10. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy – a review. *Epilepsy Res* 2009; 85: 31-45.



11. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
12. Marino R Jr, Cukiert A, Pinho E. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986; 44: 243-54.
13. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL et al. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 3): 132.
14. Noronha AL, Borges MA, Marques LH et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007; 48: 880-5.
- 15.