



NOTA TÉCNICA NÚMERO 502

Medicamento	
Material	X

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Lia Sammia Souza Moreira

9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0178310-56.2018.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

05/11/2020

Data do Parecer: 20/11/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	10
9. Conclusões -----	10
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11
11. Referências -----	13



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação da indicação de **dispositivo para estimulação de nervo vago** para paciente de 24 anos com crises convulsivas tônico-clônicas persistentes a despeito do uso de lamotrigina, topiramato, carbamazepina, ácido valproico e quetiapina, com cerca de 15 crises ao dia, acompanhados de subseqüentes declínio cognitivo e sequelas físicas secundárias a traumas, e ausência de achado estrutural que indique remoção cirúrgica.

2) Considerações teóricas

A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente caracterizada por crises convulsivas associadas a descargas elétricas cerebrais anormais. Há poucos estudos epidemiológicos sobre a epilepsia no Brasil. A prevalência na América Latina é alta, entretanto os resultados de estudos no Brasil são heterogêneos. Borges e colaboradores (2004) observaram uma prevalência de 18,6 casos/1000 habitantes em São José do Rio Preto (SP), sendo a prevalência de epilepsia em atividade de 8,2 casos/1000 habitantes. No estudo de Gomes e colaboradores (2002), realizado no Rio de Janeiro, encontrou-se uma prevalência de epilepsia ativa de 5,1 casos/1000 habitantes.

No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos.

Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com



comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada.

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. Isso é obtido na maioria dos casos com o uso de medicamentos com ação anticonvulsivante. Entretanto, estima-se que cerca de um terço dos pacientes com epilepsia têm doença refratária ao tratamento medicamentoso. A cirurgia, incluindo procedimentos de remoção de foco epileptogênico e calosotomia, é o tratamento de escolha nos casos de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, com taxas de sucesso que variam entre 40% e 70%, sendo maiores na epilepsia parcial do lobo temporal. Cerca de 20% a 30% dos pacientes, entretanto, não evoluem bem ou não são candidatos à cirurgia. Em pacientes ineleáveis ao tratamento cirúrgico, a instalação de um dispositivo de estimulação do nervo vago (ENV) é uma opção válida.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O nervo vago é um dos principais componentes do sistema nervoso autônomo, tendo um importante papel na regulação da homeostase metabólica por meio de suas vias aferentes e eferentes. A ENV se refere a qualquer técnica que estimule diretamente o nervo, incluindo estimulação manual ou elétrica, aplicada de forma invasiva ou não. Os experimentos iniciais com ENV foram inspirados pelos escritos de um neurologista americano que, em 1882, sugeriu que a estimulação vagal elétrica poderia prover o mesmo benefício observado com a massagem carotídea. Estudos levaram ao desenvolvimento de um dispositivo neurocibernético implantável. Em 1994 a técnica foi aprovada pela Agência Europeia para uso clínico em pacientes com epilepsia, e em 1997 recebeu aprovação do FDA para a mesma indicação.



O mecanismo exato pelo qual a estimulação vagal produz efeito anticonvulsivante não é bem conhecido, mas se acredita que seja pela ativação do sistema reticular. A estimulação do nervo vago ativa fibras que se projetam ao núcleo do trato solitário, núcleo sensitivo que se conecta ao córtex e a outras estruturas do tronco cerebral, possivelmente modulando estímulos excitatórios sobre o sistema nervoso simpático.

A forma de ENV com maior experiência clínica envolve a implantação de eletrodos helicoidais na região cervical esquerda, os quais disparam estímulos intermitentes oriundos de um gerador implantado na parede anterior do tórax. O procedimento de implantação do dispositivo neurocibernético para ENV é realizado em centro cirúrgico, sob anestesia geral. É feita uma incisão ao longo da margem anterior do músculo esternocleidomastoideo, ao nível da cartilagem cricoide, a fim de expor a parte cervical no nervo vago. Um bolso subcutâneo é construído na região infraclavicular para colocação do gerador. Por meio de tunelização subcutânea, posiciona-se o fio conector entre o gerador e os eletrodos. Os ajustes nos parâmetros de estimulação são realizados por meio de telemetria, utilizando-se *software* específico. O porte cirúrgico é consideravelmente menor que aquele das cirurgias da epilepsia.

Conforme resultados de ensaios clínicos randomizados (ECRs), sintetizados em revisões sistemáticas e em duas metanálises (Panebianco *et al* e Ghani *et al*), a ENV é superior a placebo (*sham*) como tratamento de adição de epilepsia refratária de início parcial (crises simples ou complexas com ou sem generalização secundária). Os critérios de refratariedade variaram nos estudos primários, sendo que a maioria incluiu pacientes sem resposta a, no mínimo, dois esquemas de anticonvulsivantes, em monoterapia ou associação.

A ENV é eficaz na redução de crises convulsivas em adultos e adolescentes com mais de 12 anos portadores de epilepsia parcial refratária, levando a redução de pelo menos 50% das crises em cerca de 30% dos casos. Ausência total de crises é obtida em menos de 10% dos casos. O benefício absoluto (diferença entre o grupo



tratado com alta estimulação e o grupo com baixa estimulação) é de cerca de 15%, para redução de 50% de crises ou mais. Para os desfechos selecionados de eficácia e segurança, a qualidade geral da evidência é moderada em adultos e baixa em crianças.

Os efeitos adversos mais comuns da EV são tosse e rouquidão, ocorrendo em cerca de 30-40% dos casos. Estes efeitos adversos podem surgir com os ajustes da terapia e são relacionados à intensidade de estimulação e à amplitude de onda; são geralmente transitórios e podem ser reduzidos ou abolidos pela redução de parâmetros de estimulação. Infecção do sítio cirúrgico pode ocorrer em cerca de 2% dos casos; complicações transoperatórias como lesão vascular de carótida e lesão de laringe são consideradas raras. Também foram relatados apneia do sono e distúrbios do ritmo cardíaco. A ENV é contraindicada em pacientes previamente submetidos a vagotomia cervical esquerda ou bilateral e em portadores de apneia do sono ou distúrbios do ritmo cardíaco.

Dentre as limitações dos estudos, está a duração relativamente curta de seguimento, de 12-16 semanas na maioria dos casos. A magnitude do efeito em adultos é pequena a moderada; há elevada incerteza sobre o benefício em crianças, uma vez que o único ECR localizado tem limitações metodológicas e não mostrou diferença entre baixa e alta estimulação. A maioria dos estudos incluiu apenas pacientes adultos com epilepsia de início focal; não foram encontrados estudos randomizados avaliando a eficácia do método exclusivamente em população com epilepsia primariamente generalizada. Há evidências de baixa e muito baixa qualidade (extensão de seguimento após quebra de cegamento de estudos randomizados e estudos abertos não controlados) de que a eficácia se mantém ao longo dos anos. Além disso, os esquemas anticonvulsivantes em uso prévio e em uso concomitante à terapia com ENV são pouco documentados. Por fim, a presença de efeitos adversos, como rouquidão, pode reduzir o efeito do cegamento, e a maioria dos ECR foi financiada pelo fabricante.



O Comitê de Neuromodulação da Liga Brasileira de Epilepsia (capítulo brasileiro da liga Internacional contra a Epilepsia) e o Departamento Científico de Epilepsia da Academia Brasileira de Neurologia (capítulo brasileiro da Federação mundial de Epilepsia) sugerem que a ENV seja considerada uma opção terapêutica para o tratamento de epilepsia focal (crises simples ou complexas) ou primariamente generalizada, seguindo uma avaliação por neurologista, neuropediatra ou neurofisiologista com experiência em epilepsia. A sociedade estabelece que haja refratariedade ao tratamento clínico, normalmente definida como ausência de resposta a pelo menos dois esquemas anticonvulsivantes considerados de escolha, e que exista contraindicação ou negativa do paciente à realização de tratamento cirúrgico. No Brasil a ENV foi aprovada pela ANVISA em 2000 para tratamento de pacientes com diagnóstico há mais de dois anos de epilepsia refratária, focal ou generalizada.

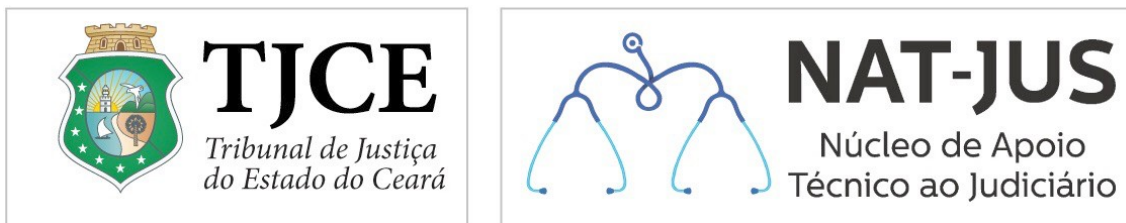
4) Sobre o registro pela ANVISA

Através da busca dos termos “nervo vago” e “terapia VNS”, foram identificados oito dispositivos com registro válido na Anvisa para a estimulação do nervo vago, identificados abaixo.

Nome da empresa	LIVANOVA BRASIL COMERCIO E DISTRIBUICAO DE EQUIPAMENTOS MEDICO-HOSPITALARES LTDA. - EPP
Produto	GERADOR DE PULSOS PARA TERAPIA VNS
Registro ANVISA	80483300044
Vencimento do registro	28/12/2025
Nome Técnico	Gerador de Pulso P/ Nervo Vago (Neurologia)
Fabricante Legal	LIVANOVA USA, INC. - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
Modelo Produto Médico	Gerador AspireHC 105; Gerador AspireSR 106 Gerador de pulso Duo 102R; Gerador de Pulso 102; Gerador Demipulse Duo 104 Gerador Demipulse 103;

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Gerador SenTiva® 1000
Gerador Symmetry 8103

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351654184201991/?nomeProduto=TERAPIA%20VNS> (acesso em 18/11/2020).

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 07 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, em Centros e Unidades Habilitados conforme Protocolo de Uso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 337/2018.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Epilepsia do Ministério da Saúde preconiza os seguintes fármacos para monoterapia ou terapia adjunta de crises focais, com ou sem generalização secundária: carbamazepina, clobazam, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina. Para tratamento de epilepsia generalizada estão recomendados ácido valproico, fenobarbital, fenitoína, topiramato, carbamazepina e primidona. De acordo com o PCDT, a associação de mais de dois anticonvulsivantes tem sucesso em menos de 5% dos casos e não está recomendada. Cerca de 35% de todos os pacientes com epilepsia continuam apresentando convulsões mesmo utilizando fármacos adequados ao tipo de crise. Entre os pacientes com epilepsia focal, controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos casos apesar do tratamento medicamentoso otimizado, sendo estes pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico ou, caso sejam considerados ineleáveis, a tratamento de estimulação do nervo vago.

O PCDT do Ministério da Saúde, datado de 2018, apontava que “a discussão sobre a incorporação da estimulação do nervo vago e respectivos critérios de

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

nat.ceara@tjce.jus.br



elegibilidade está sendo feita na CONITEC". Ainda em 2018, a CONITEC posicionou-se favoravelmente à incorporação do procedimento para estimulação elétrica do nervo vago (ver item 5, *Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público*).

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O PCDT de epilepsia do Ministério da Saúde contempla os seguintes medicamentos para adultos:

- 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.

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

Dose inicial: 200 mg/dia.

Escalonamento: 200 mg/dia/semana.

Dose máxima: 1.800 mg/dia.

- Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Dose inicial: 5-10 mg/dia.

Escalonamento: 5 mg/dia/semana.

Dose máxima: 40 mg/dia.

- Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml).

Dose inicial: 0,25 mg/dia

Escalonamento: 0,25 mg/dia/semana

Dose máxima: 10 mg/dia.

- Etossuximida: xarope de 50 mg/mL.



Dose inicial: 250 mg/dia.

Escalonamento: 250 mg/dia/semana.

Dose máxima: 1.500 mg/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.

- 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.

- 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).

- 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).

- Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL

Dose inicial: 500 mg 2 vezes ao dia.

Escalonamento: 500 mg/semana.

Dose máxima: 3000 mg/dia.

- Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.



Dose inicial: 100 mg/dia.

Escalonamento: 100 mg/dia/semana.

Dose máxima: 750 mg/dia.

- Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

Dose inicial: 25 mg/dia.

Escalonamento: 25-50 mg/semana.

Dose máxima: 400 mg/dia.

- 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)

8) Custo do tratamento

Equipamento	Valor Unitário
SISTEMA DE NEUROESTIMULAÇÃO IMPLANTAVEL, MODELO: GERADOR DE PULSO, APLICAÇÃO: NERVO VAGO-VNS, AJUSTE PROGRAMÁVEL, ALIMENTAÇÃO: BATERIA NÃO RECARREGAVEL, COMPATÍVEL COM ELETRODO.	R\$ 778,36

Fonte: paineldeprecos.planejamento.gov.br

9) Conclusões

A parte autora é portadora de epilepsia grave, com crises convulsivas tônico-clônicas persistentes a despeito do uso de lamotrigina, topiramato, carbamazepina, ácido valproico e quetiapina. Segundo o médico assistente, apresenta cerca de 15 crises ao dia e tem sofrido, ao longo do tempo de doença, declínio cognitivo e

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

nat.ceara@tjce.jus.br



sequelas físicas decorrentes de traumas associados às crises. Não há indicação de cirurgia devido à ausência de alterações estruturais cerebrais identificadas aos exames de imagem. A ENV é moderadamente eficaz no manejo de crises convulsivas como as que sofre a parte autora, levando à redução de pelo menos 50% das crises em cerca de 30% dos casos, e à resolução completa das crises em menos de 10% dos casos. Em 2018, a CONITEC deliberou, por unanimidade, por recomendar a incorporação da ENV como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, cenário em que a parte autora se enquadra.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia do Equipamento Aparelho VNS (estimulador de nervo vagal) para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Sim. Os estudos clínicos indicam redução de pelo menos 50% das crises em cerca de 30% dos casos, e resolução completa das crises em menos de 10% dos casos. O impacto em longo prazo é incerto. A ENV é contraindicada em pacientes previamente submetidos a vagotomia cervical esquerda ou bilateral e em portadores de apneia do sono ou distúrbios do ritmo cardíaco. Não há informação sobre possível contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

O portador dessa doença é categorizado como portador de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.



c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Há possibilidade de substituição do equipamento pleiteado por outro tratamento que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim. O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Epilepsia do Ministério da Saúde preconiza os seguintes fármacos para tratamento da doença: carbamazepina, clobazam, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, ácido valproico e primidona. Não há possibilidade de substituição do equipamento pleiteado por outro tratamento que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos, já que o doente é considerado refratário ao tratamento convencional.

d) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame, considerando o fato de que o(a) autor(a) sofre de Epilepsia (CID 10 G40.0)?

Não.

e) O equipamento prescrito tem registro na ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? É disponibilizado pelo SUS?

Sim, tem registro na ANVISA. Sua incorporação ao SUS foi recomendada pela CONITEC para epilepsia refratária não passível de abordagem cirúrgica, como no caso da parte autora.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?

Há outros anticonvulsivantes aos quais o paciente não foi exposto, mas não há expectativa de controle das crises com a adição de um desses agentes.

g) Existem outros tratamentos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?



Não.

h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do aparelho cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Não.

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

É possível dizer que a parte autora sofre de epilepsia grave refratária não passível de terapia cirúrgica, com prejuízo importante à qualidade de vida; que a ENV é moderadamente eficaz no manejo de crises convulsivas como as que sofre a parte autora; e que a ANV é recomendada pela CONITEC com esta indicação, devido à carência de terapias alternativas eficazes.

11) Referências

Borges MM, LL, Guerreiro C, Yacubian E. Urban Prevalence of Epilepsy: Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(2-A):199-205

Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013;13(18):1-37.

Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Prog Neurol Surg.* 2015;29:39-52.

Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. *Childs Nerv Syst.* 2015;31(12):2291-304.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Gomes M, Zeitoune R, Kropf L, van Beeck E. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2002;60:708-11.

National Institute for Health and Clinical Excellence 2011. *Epilepsies: diagnosis and management* 2012. Last update fev 2016 05/08/2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.

Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):Cd002896.