

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 19ª Câmara Cível

**COMARCA:** Muriaé / Segunda Instância

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004593

**IDADE:** 09 anos

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** G40.0 - Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

**PEDIDO DA AÇÃO:** Oxcarbazepina 60 mg/mL (04 frascos/mês)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica farmacológica específica.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Elaborar parecer referente ao caso, mormente em relação à enfermidade da parte autora e a necessidade do tratamento indicado.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de epilepsia focal, em acompanhamento desde julho/2019. Consta que foi iniciado tratamento com o uso de fenobarbital, mas que o paciente apresentou quadro de agitação neuropsiquiátrica, e que foi feita substituição pelo uso da oxcarbazepina 7,5 mL de 12 em 12 horas, evoluindo com remissão dos sintomas de agitação atribuídos ao uso do fenobarbital, e controle satisfatórios das crises.

Há informação de imprescindibilidade do uso da oxcarbazepina por tempo indeterminado, devido às limitações de prescrição em função da idade, e dos efeitos adversos apresentados pelo paciente.

A epilepsia acomete 0,5 a 1% dos pacientes pediátricos, com a maioria dessas síndromes iniciando durante os primeiros anos de vida.<sup>4</sup> A **epilepsia** é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas 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 epilética é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica.*<sup>1</sup>

“A nova classificação das crises epiléticas manteve a separação entre crises epiléticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas. Nessa nova classificação das crises epiléticas<sup>7</sup>, algumas crises podem ser classificadas como “de início desconhecido”, sejam elas motoras (espasmos epiléticos, crises tônico-clônicas) ou não motoras (parada comportamental). Há ainda um lugar para classificar a crise em “inclassificável”, seja por informações inadequadas, ou por impossibilidade de colocá-la em outras categorias”.<sup>1</sup>

“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”.<sup>1</sup>

“Deve-se buscar um fármaco anti epilético 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 antiepiléticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica”.<sup>1</sup>

“A decisão de iniciar um tratamento anti epilético 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”.<sup>1</sup>

É importante ressaltar que dada à multiplicidade de alternativas farmacológicas para o tratamento de epilepsias focais com eficácia pelo menos

comparável, o tratamento da epilepsia em crianças deve ser individualizado. “Os fármacos antiepiléticos 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 antiepiléticos mais recentes”.<sup>1</sup>

A escolha do fármaco depende do tipo da epilepsia, da gravidade das crises, da idade da criança, dos possíveis efeitos colaterais/adversos e da presença de quaisquer condições médicas subjacentes que a criança possa ter.

“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”.<sup>1</sup>

*“Ao decidir qual psicofármaco usar em determinado paciente, devemos levar em consideração dois fatores igualmente importantes e comumente interligados: o diagnóstico e os sintomas-alvo. É importante fazer um diagnóstico preciso e também identificar e quantificar os sintomas alvo”.*<sup>1</sup>

“Crianças e adolescentes frequentemente sofrem o estresse não apenas das crises, mas, também, das limitações impostas às suas atividades de lazer, pela doença e pelos efeitos adversos dos fármacos antiepiléticos”.<sup>1</sup>

O acompanhamento médico regular ao longo do tempo, é essencial para ajustar a medicação conforme necessário e monitorar os efeitos colaterais. Em caso selecionados, algumas intervenções não farmacológicas são viáveis, podem ser consideradas: estimulação do nervo vago, cirurgia, dieta cetogênica, especialmente se a epilepsia for refratária (não responder adequadamente) ao tratamento farmacológico.

O SUS possui protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da Epilepsia, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 de 21/06/2018. Estão disponíveis através do componente básico e especializado de assistência farmacêutica, alternativas de medicamentos de diversas classes farmacológicas previstas para o tratamento da epilepsia.

“Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas, ou seja, os pacientes que tenham apresentado duas crises epiléticas no intervalo mínimo de 24 horas; os que tenham apresentado uma crise e que tenham um risco de recorrência de crises acima de 60%, ou ainda pacientes que tenham um diagnóstico estabelecido de uma síndrome epilética específica”.<sup>1</sup>

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

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

**Componente básico (CBAF):** Os medicamentos do componente básico são aqueles destinados à Atenção Primária à Saúde. São adquiridos pelo Governo do Estado com recurso tripartite - federal, estadual e municipal, e distribuídos para os municípios do estado de Minas Gerais, cuja responsabilidade pelo fornecimento ao paciente é essencialmente do Município.

**Componente Especializado (CEAF):** visa garantir, no âmbito do SUS o acesso ao tratamento medicamentoso de doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, e cujo fornecimento ao paciente é responsabilidade essencialmente do Estado.

**Componente Estratégico:** considera-se medicamentos estratégicos aqueles utilizados em doenças que configuram problemas de saúde pública, ou seja, com perfil endêmico e impacto sócio-econômico importante cujo controle e tratamento tenham protocolos e normas estabelecidas; sendo o fornecimento ao paciente, responsabilidade essencialmente do Estado.

Os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da epilepsia são:

- **Ácido valpróico** (valproato de sódio): É um dos principais antiepiléticos utilizados, com eficácia estabelecida para múltiplos tipos de crises. O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepilético das diferentes formulações farmacêuticas, todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança. 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. Suas principais desvantagens são maior incidência de efeitos adversos em mulheres (alterações hormonais, ganho de peso), na gestação (teratogenicidade) e em crianças com menos de 2 anos de idade, especialmente naquelas em politerapia, com doenças metabólicas congênitas ou com retardo mental (devido a risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal)

É usado em monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.

- **Carbamazepina**: É um derivado tricíclico do iminostibeno, um iminodibenzil que inibe as descargas neuronais corticais repetitivas, sustentadas e de alta frequência pelo bloqueio dos canais de sódio dependente de voltagem. Também possui uma discreta ação anticolinérgica. Usado em monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária; e crises TCG (tonico clônica generalizada) em pacientes com mais de um ano de idade.

- **Clobazam**: O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Usado como terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias; e terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

- **Clonazepam**: É bastante útil no tratamento de crises mioclônicas, podendo ser usado em monoterapia, mas mais frequentemente é utilizado na terapia adjuvante em adultos e crianças nas crises de ausência (incluindo ausências atípicas); crises TCG primárias ou secundárias; crises tônicas; crises clônicas;

crises focais; crises mioclônicas; mioclonias e movimentos anormais associados.

- **Etossuximida:** Este fármaco apresenta um espectro de ação antiepilético bastante restrito. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de cálcio, com consequente inibição do circuito tálamo-cortical, que está intimamente relacionado à geração das crises de ausência. A etossuximida é útil no tratamento em monoterapia das crises de ausência típicas e como terapia adjuvante nas mioclonias negativas, crises atônicas e mioclonias.

- **Fenitoína:** Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que lhe confere grande eficácia contra crises epiléticas de início focal. Suas principais desvantagens são efeitos adversos de curto e longo prazos, limitações para uso crônico em mulheres (efeitos estéticos e propriedades teratogênicas) e janela terapêutica restrita e muito próxima dos níveis tóxicos, necessitando de frequentes monitorações dos níveis séricos.

Revisões sistemáticas não encontraram diferenças significativas de eficácia entre fenitoína e fenobarbital em monoterapia para crises focais e TCG (apesar de a fenitoína ter sido mais bem tolerada), entre fenitoína e ácido valpróico em monoterapia para crises focais e TCG e entre fenitoína e carbamazepina em monoterapia para crises epiléticas. Usada no tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos; na prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico; e para o tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

- **Fenobarbital:** Este fármaco possui largo espectro de ação com efetividade similar à de outros fármacos antiepiléticos. É seguro e disponível em apresentações orais e parenterais. Apresenta rápida absorção por via oral, porém uma meia-vida de eliminação longa (2 a 7 dias), apesar de ser fracamente ligado às proteínas (20% a 50%). As principais desvantagens são seus efeitos colaterais, principalmente na área cognitiva, o que limita seu uso tanto em crianças quanto em idosos. Utilizado no tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

- **Gabapentina:** Apresenta uma absorção saturável, dependente de dose, ou seja, em doses maiores pode haver menor absorção no duodeno, levando a uma menor eficácia. A absorção varia de indivíduo para indivíduo. Por não ser ligada a proteínas plasmáticas, é eliminada pelos rins, não interferindo com o metabolismo de outros fármacos, o que a torna ideal para idosos e para pacientes com doença crônica que geralmente usam outros medicamentos. É utilizada em terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade. Estudos clínicos demonstraram boa tolerância, não tendo observado efeitos adversos significativos.

- **Lamotrigina:** Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valpróico para o tratamento de pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois fármacos (sinergismo). É utilizada em monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a fármacos antiepiléticos de primeira linha; monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a fármacos antiepiléticos de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade; e terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.

- **Levetiracetam:** É um s-enantiômero, análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000. 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. Usado no tratamento de pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha; crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros

antiepiléticos preconizados neste Protocolo. O levetiracetam tem diferentes indicações para cada tipo de crise e respectiva faixa etária.

- **Primidona:** Com base em sua estrutura química, não pode ser considerada um barbitúrico; no entanto, parte do seu efeito clínico pode ser atribuído à biotransformação hepática de suas moléculas em fenobarbital. Possui efeitos sedativos. Utilizada no tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

- **Topiramato:** Apresenta um largo espectro de eficácia, e sua estrutura é distinta da dos outros antiepiléticos, tendo sido implicado em vários mecanismos de ação, incluindo o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação inibitória GABAérgica, além de antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica. Usado em monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG (tônico clônica generalizada) em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha; e terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de dois anos de idade.

- **Vigabatrina:** É um análogo estrutural do GABA que inibe irreversivelmente a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro. As duas maiores indicações deste fármaco são o tratamento de crises de espasmos epiléticos e de crises focais refratárias. Revisão sistemática da Cochrane comparando eficácia e segurança em relação a carbamazepina concluiu que as evidências são insuficientes para recomendar a vigabatrina como primeira escolha. Ela também agrava mioclonias. Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa. Utilizada em monoterapia de espasmos epiléticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberosa; e terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

**Oxcarbazepina:** Medicamento antiepilético não disponível na rede

pública (RENAME 2022). A oxcarbazepina na apresentação de 60 mg/mL está disponível no protocolo de atenção à saúde - atendimento ao paciente com epilepsia do Distrito Federal.<sup>9</sup>

A atividade farmacológica da oxcarbazepina é primariamente manifestada através de seu metabólito farmacologicamente ativo MHD (monohidróxido derivado). Acredita-se que o mecanismo de ação da oxcarbazepina e do MHD seja baseado principalmente no bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes, resultando então na estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição da descarga neuronal repetitiva e diminuição da propagação de impulsos sinápticos.

A eficácia é semelhante à da carbamazepina, porém, a ausência do metabólito 10-11 epóxido, proporciona menor incidência de efeitos colaterais e de reações alérgicas. O fato de não utilizar o sistema microsossomial P-450, impede a indução de outras drogas antiepilépticas, além de não alterar o metabolismo de outros medicamentos e substâncias endógenas.

Possui registro na ANVISA, com indicação de bula como terapia de 1ª linha em monoterapia ou terapia adjuvante, para o tratamento de crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas de adultos e crianças com mais de 01 mês de idade. Não é recomendada para crises generalizadas primárias ou sintomáticas.

A oxcarbazepina e a carbamazepina são medicamentos antiepilépticos frequentemente usados no tratamento da epilepsia e em outras condições neurológicas. 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. Os efeitos colaterais da oxcarbazepina são similares aos da carbamazepina, mas menos frequentes. As reações adversas mais comumente relatadas são sonolência, dores de cabeça, tontura, diplopia, náusea, vômito e fadiga, ocorridas em mais de 10% dos pacientes.

A carbamazepina é um é um iminodibenzil que inibe as descargas neuronais corticais repetitivas, sustentadas e de alta frequência pelo bloqueio dos canais de sódio dependente de voltagem, enquanto a oxcarbazepina é um

derivado da carbamazepina, contendo um átomo de oxigênio adicional no anel de dibenzazepina. Ambos os medicamentos estão disponíveis em diferentes formulações, incluindo comprimidos de liberação imediata e comprimidos de liberação prolongada, o que pode interferir com a dosagem e a frequência de administração.

Embora ambas sejam eficazes no tratamento da epilepsia, a oxcarbazepina é considerada uma escolha preferencial em relação à carbamazepina, por apresentar um perfil de efeitos colaterais discretamente reduzido em comparação com a carbamazepina, e tem menor potencial de interações medicamentosas, embora possa causar depressão excessiva do sistema nervoso central ou hiponatremia relacionada à dose. Além disso, a oxcarbazepina é geralmente considerada mais segura em termos de efeitos colaterais hematológicos em comparação com a carbamazepina.

Segundo o estudo SANAD, considerando o desfecho primário definido como o tempo decorrido desde a randomização até a retirada do medicamento, devido a efeitos adversos, controle inadequado das crises ou adição de outro tratamento. A análise da eficácia / desfecho considerado, não houve diferenças significativas entre as duas drogas, assim como em relação aos eventos adversos. Segundo a revisão, a carbamazepina e oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade similares em pacientes com crises epiléticas parciais e as evidências disponíveis não sugerem superioridade de uma comparada à outra. A oxcarbazepina só foi incluída no decorrer do estudo, resultando num menor número de pacientes randomizados para essa droga e num menor tempo de acompanhamento.<sup>3</sup>

Uma revisão sistemática da *Cochrane* mostrou que a carbamazepina e oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade similares em pacientes com crises epiléticas parciais e as evidências disponíveis não sugerem a superioridade de uma comparada à outra.

“O manejo dos psicofármacos e drogas antiepiléticas na faixa etária pediátrica requer amplo conhecimento da farmacocinética dos mesmos, assim como de seus efeitos colaterais deletérios. A escolha do fármaco adequado é

determinante no sucesso terapêutico”.<sup>4</sup>

Para o alcance de controle satisfatório da doença a longo prazo, a seleção do fármaco deve considerar além da eficácia, a tolerabilidade individual, a presença de efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), a facilidade de administração, o custo / disponibilidade, entre outros fatores.

Considerando os elementos técnicos apresentados, é possível afirmar que a oxcarbazepina não possui eficácia superior às alternativas farmacológicas disponíveis na rede pública. Porém, para o tratamento da epilepsia em crianças, é importante ressaltar que dada à multiplicidade de alternativas farmacológicas para o tratamento dos vários tipos de epilepsia, com eficácia comparável, a escolha do fármaco deve ser individualizada.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 de 21/06/2018.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-17-de-21-de-junho-de-2018-epilepsia.pdf>

2) O estado atual das diretrizes sobre epilepsia: uma revisão sistemática. Khara M. Sauro, Samuel Wieb, Colin Dunkley, Jozsef Janszky, Eva Kumlien, Salomão Moshé, Nobukazu Nakasato, Timothy A. Pedley, Emílio Peruca, Horácio Senties, Sanjeev V. Thomas, Yuping Wang, Jo Wilmshurst, Nathalie Jetté.

<https://doi.org/10.1111/epi.13273>.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/epi.13273>

3) Epilepsia. Ano III – Edição Nº 5, Abril 2011. REBRATS – ANVISA.

4) Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. Manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas Rocha GP et al. Jornal de Pediatria - Vol. 80, Nº2(supl), 2004.

<https://www.scielo.br/j/jped/a/WkwF6F3YTTYkWWY7RL384gC/?lang=pt&format=pdf>

5) Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de

## Classificação e Terminologia.

<https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/OperationalClassification-Fisher2017-Brazil.pdf>

6) Classificação das epilepsias da ILAE: Relatório da Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE. *Epilepsia*, 58(4):512-521, 2017 Doi:10.1111/epi.13709.

<https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/ClassificationEpilepsies-Scheffer2017-Portugal.pdf>

7) Epilepsia Refratária: Conceito e Contribuição das Novas Drogas Antiepilépticas e de outras Modalidades Terapêuticas. *Rev. Neurociências* 10(2): 66-82, 2002.

8) Abordagem Terapêutica da Carbamazepina. Laísa Ferreira Maia. Faculdade de Farmácia. UFMG. 2013.

[https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/48381/1/ilovepdf\\_merged.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/48381/1/ilovepdf_merged.pdf)

9) Protocolo de Atenção à Saúde. Atendimento ao paciente com Epilepsia. Secretaria de Estado de Saúde. Distrito Federal.

<https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Atendimento+ao+Pacient e+com+Epilepsia.pdf/>

10) RENAME 2022.

## **V – DATA:**

05/06/2024

NATJUS – TJMG