



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1330/2019

Vitória, 22 de agosto de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Ibirapu – MMº. Juiz de Direito Dr. Felipe Leita Gomes – sobre o medicamento: **Levetiracetam suspensão oral 100mg/mL**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos médicos remetidos a este Núcleo, trata-se de paciente portadora de epilepsia focal de difícil controle e já fez uso de carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina, ácido valproico e fenobarbital, não obtendo controle das crises ou efeitos adversos quando do aumento na dosagem da DAE. Obteve bom controle das crises após a introdução do levetiracetam suspensão oral, sem efeitos adversos, em uso atual de 6 ml 2x ao dia, de forma contínua.
2. Consta às fls. 21 receituário médico em papel timbrado do SUS emitido em 25/07/19, com prescrição do medicamento pleiteado.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS);



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Esta Portaria teve seus Art. 3º, 15º, 16º e 63º e anexos I, II, III e IV alterados e atualizados pela **Portaria GM/MS nº 3.439, de 11 de novembro de 2010** que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2.36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

6. Portaria Conjunta Nº 17, de 21 de Junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

DA PATOLOGIA

1. A **Epilepsia** é um distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais configuram as convulsões.
2. As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas 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.
3. As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge-Weber), doenças cromossômicas (Angelman, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ao longo da vida (trauma, AVC etilismo). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos.

DO TRATAMENTO

1. 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.
2. A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento.
3. 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.
4. 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. 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 e como indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Epilepsia. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo.

5. Os fármacos antiepilépticos de 1^a (ditos tradicionais), 2^a (ditos recentes) e 3^a (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilépticos mais recentes.
6. Os medicamentos antiepilépticos usados nas diferentes crises epiléticas são: Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Ácido valproico/valproato de sódio, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida e Levetiracetam. De acordo com o protocolo ministerial, tais medicamentos estão indicados nos seguintes casos:

6.1 Carbamazepina: monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária; crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

6.2 Clobazam: terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias; terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

6.3 Clonazepam: crises de ausência (incluindo ausências atípicas); crises TCG primárias ou secundárias; crises tônicas; crises clônicas; crises focais; crises mioclônicas; mioclônias e movimentos anormais associados.

6.4 Levetiracetam: 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.

6.5 Etossuximida: tratamento de crises de ausência em pacientes com ou mais de 3



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

anos de idade; tratamento adjuvante de mioclonias negativas, crises astáticas e certos tipos de epilepsias mioclônicas.

6.6 Fenitoína: tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos; prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico; tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

6.7 Fenobarbital: tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

6.8 Gabapentina: Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

6.9 Topiramato: monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

6.10 Lamotrigina: 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.

6.11 Vigabatrina: monoterapia de espasmos epiléticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberosa; terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

6.12 Precusores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio):



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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

6.13 Primidona: tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

7. Os critérios para troca de fármaco (manutenção de monoterapia), asseguradas a adesão ou nível sérico adequados (quando disponível), deve ocorrer nas seguintes situações: □ intolerância à primeira monoterapia ou falha no controle ou exacerbação de crises.
8. Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais. 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).
9. Mesmo utilizando fármacos adequados para o tipo específico de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia, ou ainda, num segundo momento, se indicado, a tratamento de estimulação do nervo vago.

DO PLEITO

1. **Levetiracetam:** é um medicamento anticonvulsivante utilizado no tratamento de pacientes com epilepsia. O mesmo não está quimicamente relacionado aos outros anticonvulsivantes, e possui mecanismo de ação distinto, que ainda não está completamente elucidado. A farmacocinética do levetiracetam é linear e é minimamente metabolizado.
2. A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (NHS Scotland) aprovou o levetiracetam como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

generalização secundária em crianças com epilepsia a partir de quatro anos de idade.

3. Está aprovado também como terapêutica adjuvante em pacientes que utilizam outros anticonvulsivantes, para o tratamento de:

3.1 crises parciais com ou sem generalização secundária em crianças a partir de um mês de idade (o FDA aprova para adultos e crianças a partir dos 4 anos);

3.2 crises mioclônicas em adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia mioclônica juvenil (o FDA também aprova a partir dos 12 anos);

3.3 crises generalizadas tônico-clônicas primárias em adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia generalizada idiopática (o FDA aprova a partir dos 6 anos).

4. Afirma que o medicamento é tão eficaz quanto os medicamentos de primeira linha, mas por ser de custo elevado, deve ser restrito aos casos não resolvidos ou não tolerados pelos medicamentos de primeira linha.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Levetiracetam** foi incorporado recentemente na **RENAME 2017**, através da **Portaria Nº 56, de 1º de dezembro de 2017**, que torna pública a decisão de incorporar o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sob a competência de fornecimento da rede estadual de Saúde, sendo o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS em cento e oitenta dias, a contar da data da publicação da referida portaria.
2. Para fins de esclarecimento, cumpre informar que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Epilepsia, **os medicamentos antiepiléticos Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio/Ácido valproico, Carbamazepina e Fenitoína**, os quais são disponibilizados pela rede



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

municipal de saúde, através das Farmácias das Unidades Básicas, assim como os medicamentos **Clobazam, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida**, disponibilizados pela rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem. **Assim, entende-se que existe disponível administrativamente na rede pública de saúde uma vasta gama de medicamentos para tratamento da patologia.**

3. De acordo com o Protocolo do Ministério da Saúde, o levetiracetam está indicado para 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 referido Protocolo.
4. Conforme diretriz do National Institute for Clinical Excellence (NICE) **o levetiracetam é recomendado como alternativa de segunda linha no tratamento de epilepsia focal** ou primariamente generalizada (convulsões tônico-clônicas e crises de ausência) em adultos e crianças. Portanto, há evidências de eficácia e segurança para embasar a recomendação de incorporação de levetiracetam como alternativa de terapia de adição (adjunta) para tratamento de 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) **que não responderam à monoterapia com anticonvulsivante de primeira linha conforme previsto no PCDT de epilepsia.**
5. Foram remetidos documentos médicos que relatam o uso de medicamentos constantes do Protocolo do Ministério da Saúde, já que consta relato de uso prévio de carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, lamotrigina, ácido valproico e fenobarbital,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não obtendo controle das crises ou efeitos adversos quando do aumento na dosagem da DAE. Bem como bom controle das crises após a introdução do levetiracetam suspensão oral, sem efeitos adversos, em uso atual de 6 ml 2x ao dia, de forma contínua.

6. Entretanto deve-se pontuar que **não consta informação pormenorizada sobre os tratamentos anteriormente utilizados (com descrição além do nome dos medicamentos utilizados, também do período de uso, dosagem, associações utilizadas, tentativa de dose máxima). Da mesma forma, não constam informações detalhadas sobre o atual quadro clínico do paciente, como por exemplo, frequência e gravidade das crises, que possa confirmar que se trata-se de um caso de refratariedade frente aos tratamentos de primeira linha.**
7. Apesar do medicamento pleiteado estar indicado para tratamento da epilepsia (como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha), porém considerando que não constam nos autos informações detalhadas de utilização prévia ou motivo de falha terapêutica com o uso de todos os medicamentos padronizados ou descrição pormenorizada do insucesso terapêutico com uso dos mesmos, que possam vir a comprovar a refratariedade da paciente (informando a dose, período de uso, ajustes posológicos e associações utilizadas) e considerando a ausência de informações detalhadas sobre o atual quadro clínico do paciente e gravidade da doença (a frequência, intensidade e duração das crises convulsivas) e por fim considerando que o medicamento pleiteado é padronizado e que não consta comprovante da solicitação administrativa prévia ou a negativa de fornecimento, **este Núcleo entende que no presente momento, não é possível afirmar que o Levetiracetam se constitui em única alternativa terapêutica para o caso em tela bem como não foram contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do mesmo, através da esfera judicial.**
8. Assim considerando que o medicamento Levetiracetam foi incorporado pelo SUS em dezembro/2017 para tratamento de epilepsia (como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha), e considerando que



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não consta comprovante de solicitação administrativa prévia ou negativa de fornecimento, sugere-se que seja realizada a abertura de processo administrativo junto à Farmácia Cidadã Estadual para solicitação do mesmo.

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia**. Disponível em:
<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/28/Portaria-Conjunta.pdf>>.
Acesso em: 22 agosto 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica Nº 62 /2012**. Brasília, maio de 2012. Disponível em:



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

<<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Oxcarbazepina--atualizada-em-02-12-2013-.pdf>>. Acesso em: 22 agosto 2019.

KEPPRA. Bula do medicamento ANVISA. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14237492016&pIdAnexo=3201638>. Acesso em: 22 agosto 2019.

CONITEC: Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatório_levetiracetam_Epilepsia_290_FINAL_2017.pdf>. Acesso em: 22 agosto 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. **Portaria nº 35, de 31 de agosto de 2017**. Disponível em:

<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=52&data=04/09/2017>>. Acesso em: 22 agosto 2019.