



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1566/2019

Vitória, 02 de outubro de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara de Afonso Cláudio – MMº. Juiz de Direito Dr. Izaqueu Lourenço da Silva Junior – sobre o medicamento: **Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição inicial, o Requerente, portador de epilepsia secundária necessita fazer uso do medicamento Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg 2 comprimidos de 12/12h.
2. Consta às fls. 11 Ofício do Município informando que “os medicamentos em questão” não são padronizados na REMUME.
3. Às fls. 12 consta formulário para pedido judicial em saúde, emitido em 13/09/2019, e informação de paciente portador de epilepsia, secundária lesão cerebral, CID G40, tem crises epiléticas desde 2014, com prescrição Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg 2cp de 12/12h. Com este medicamento o paciente teve uma clínica crise epilética em 4 meses, antes do remédio eram 3 crises convulsivas em 1 noite.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as



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

- responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
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 nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
 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 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



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

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.

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.

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 epilética 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.



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

3. A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento.
4. Os medicamentos antiepiléticos usados nas diferentes crises epiléticas são: Carbamazepina, Ácido valproico, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona e Clobazam, Etossuximida, dentre outros.
5. A **epilepsia resistente ao tratamento** é assim denominada quando há falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado. Berg et al. (1996) consideram uma criança portadora de epilepsia de difícil controle medicamentoso quando apresenta pelo menos uma crise epilética por mês, por um período mínimo de 2 (dois) anos e que durante esse período três diferentes drogas antiepiléticas foram utilizadas em monoterapia ou politerapia.

DO PLEITO

1. **Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg:** age atenuando as crises decorrentes de epilepsia e na prevenção da enxaqueca. O mecanismo pelo qual o valproato exerce seu efeito terapêutico ainda não está bem estabelecido. Foi sugerido que sua atividade na epilepsia está relacionada ao aumento das concentrações cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA).

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Depakote® ER (divalproato de sódio) 500 mg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.



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

2. Entretanto informamos que como alternativa terapêutica está padronizado na RENAME o medicamento **valproato de sódio/ácido valproico (que pertence a mesma classe terapêutica e mesmo mecanismo de ação do referido medicamento pleiteado).**
3. De acordo com a literatura consultada, não foram encontrados estudos que demonstrem que o divalproato de sódio possui eficácia superior ao Ácido Valproico (padronizado).
4. A principal diferença entre as formas farmacêuticas sólidas orais do **ácido valpróico/vaproato de sódio, cápsulas 500mg (disponível na rede pública)** e do **Depakote® (divalproato de sódio, comprimidos revestidos de liberação entérica 500mg)** diz respeito à farmacocinética destes, uma vez que por conter revestimento entérico, o divalproato de sódio (Depakote®) tem sua absorção retardada em cerca de uma a quatro horas em relação ao ácido valpróico (cápsula), que é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal.
5. Apesar de o Depakote® (divalproato de sódio) ter sido associado com menor incidência de efeitos adversos, o perfil de efeitos colaterais do **ácido valpróico** não mostrou ser clinicamente significante, pois as taxas de descontinuação nos dois grupos foram semelhantes. **Os resultados dos estudos sugerem que o ácido valpróico é um agente adequado, pois possui um custo menor que o divalproato de sódio e produz um resultado similar do tratamento.**
6. Cabe ressaltar que ambas as apresentações possuem o mesmo mecanismo de ação do fármaco e eficácia. Uma explicação bem detalhada sobre estas duas substâncias consta em um parecer disponível na publicação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), de 2008. Segue transcrição do parecer: **O ácido valproico está disponível, além da forma de ácido, como os derivados valproato de sódio e divalproato de sódio, este último, composto estável de partes iguais de ácido valproico e valproato de sódio. As três substâncias se convertem in vivo na mesma forma ativa**



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

(ânion valproato) e compartilham o mesmo mecanismo de ação e tolerabilidade, embora o tipo de formulação influencie a incidência de efeitos adversos gastrointestinais.

7. Observa-se que o uso de divalproato de sódio em formulações de liberação retardada (como a pleiteada em questão) reduz os efeitos sobre o trato gastrointestinal, em alguns pacientes, mas o risco não é de todo eliminado. Esses efeitos podem ser minimizados com a administração do valproato de sódio junto às refeições ou por meio do início da terapia com a menor dose possível, aumentando-a muito gradativamente. **Não há ensaios clínicos que avaliem as diferenças clinicamente relevantes, no que diz respeito à eficácia e tolerabilidade, entre divalproato de sódio, ácido valproico e valproato de sódio.** No Brasil, as preparações contendo valproato de sódio estão disponíveis na forma de comprimidos revestidos e xaropes; as com ácido valproico como comprimidos revestidos, xaropes e cápsulas gelatinosas; e o divalproato de sódio como comprimidos de liberação retardada.
8. Em suma, na literatura disponível, não há relatos de que o medicamento pleiteado possua eficácia ou segurança superior ao medicamento padronizado na rede pública de saúde, portanto não foram apresentadas justificativas técnicas para a impossibilidade de uso da apresentação padronizada no município.
9. Ademais, para fins de esclarecimento pontuamos que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Epilepsia, além do supracitado Valproato de Sódio/Ácido valproico, os medicamentos antiepiléticos Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina e Fenitoína, os quais são disponibilizados pela rede 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.



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

10. Destaca-se que não há em laudo justificativa técnica, por parte do médico assistente, que verse acerca da impossibilidade de utilização das opções terapêuticas padronizadas ou refratariedade (falha terapêutica) comprovada às mesmas, bem como não informa sobre os esquemas terapêuticos utilizados previamente, citando não apenas o nome dos medicamentos, mas também a dose, período de uso, associações, bem como se foi feita a tentativa de uso de todas as alternativas terapêuticas padronizadas (inclusive especificando doses máximas), a fim de se confirmar a refratariedade ou contraindicação de uso frente as mesmas.
11. Ademais não consta informação sobre a frequência e número de crises diárias de forma contínua, durante o uso de todos os medicamentos, que permita a avaliação da gravidade da doença.
12. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de **falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta** a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.

IV – CONCLUSÃO

1. Considerando que a rede pública de saúde disponibiliza alternativas terapêuticas igualmente eficazes (inclusive está padronizado princípio ativo da mesma classe terapêutica e mesmo mecanismo de ação), bem como considerando a ausência de relato sobre a utilização prévia destes, refratariedade ou contraindicação de uso (destacando a dose utilizada, período e associações realizadas), conclui-se que, com base apenas nos documentos que este Núcleo teve acesso, **entende-se que não é possível afirmar que a paciente esteja impossibilitada de se beneficiar com**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

o tratamento disponível na rede pública e portanto não foram contemplados os quesitos técnicos que subsidiem a aquisição e disponibilização do medicamento não padronizado ora pleiteado, pela rede pública de saúde, para atendimento ao caso em tela.

[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.

Thome-Souza S, Valente KDR. Droga órfã: surgimento de um novo conceito.

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(4):144-147.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.

OLIVEIRA, Bruno Lucio Marques Barbosa, PARREIRAS; Mariane Santos; DORETTO, Maria Carolina. Epilepsia e Depressão: Falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria?. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 13, n. 3, p. 109-113, 2007