



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Idade: 12 anos

Diagnóstico: CID10 G40 - Epilepsia.

Histórico: A paciente já utilizou a alternativa do Sistema Único de Saúde (SUS) e as opções existentes não foram eficazes para o controle das crises.

Prescrição: valproato de sódio + ácido valproico (Torval CR® 300mg)

1. VALPROATO DE SÓDIO + ÁCIDO VALPROICO (Comprimidos revestidos de liberação prolongada)

1.1 Indicação em bula (1)

Indicado no tratamento de epilepsia parcial, generalizada ou outros tipos de epilepsia, particularmente com os seguintes tipos de crises: ausência complexa (ou atípica), mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, mistas, assim como epilepsia parcial: crises simples ou complexas, secundárias generalizadas, síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut).

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

O medicamento em associação valproato de sódio + ácido valproico não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (2). Sem avaliação pela Conitec até a presente data.

1.3 Evidência Científica

A tecnologia de liberação prolongada é desenhada para minimizar os picos de concentração plasmática máxima e manter níveis séricos terapêuticos estáveis. De acordo com a meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados conduzida por Zhang et al. (2022), essa estabilização reduz significativamente as flutuações de "pico e vale", o que é crucial para prevenir efeitos adversos dependentes da concentração, como tremores e fadiga, além de mitigar o risco de crises de escape (3).

O ensaio clínico randomizado e cruzado de Herranz et al. (2006), conduzido com pacientes pediátricos (5 a 14 anos), estabelece que a associação de valproato de sódio e ácido valproico em formulação de liberação sustentada apresenta eficácia e tolerabilidade equivalentes à formulação convencional. A evidência demonstra que a administração em dose única diária, preferencialmente noturna, mantém o controle das crises de forma semelhante aos regimes de múltiplas doses, sem apresentar superioridade estatística em termos de eficácia clínica ou redução de toxicidade imediata. Contudo, o rigor do desenho crossover permitiu identificar uma clara preferência de pacientes e cuidadores



pela posologia simplificada da formulação de liberação prolongada, fator que, embora não altere a farmacodinâmica intrínseca do fármaco, atua como facilitador da disciplina terapêutica e da conveniência no manejo da epilepsia na infância e adolescência. Assim, a fundamentação para o uso desta tecnologia em detrimento das opções fracionadas do SUS repousa na manutenção da estabilidade clínica aliada à otimização da adesão proporcionada pelo regime de dose única (4).

O estudo clínico prospectivo e randomizado de desenho cruzado realizado por Reed et al. (2006) demonstra que o divalproato de sódio — composto pela associação estequiométrica de valproato de sódio e ácido valproico, idêntica à prescrição do caso concreto — em sua formulação de liberação prolongada (ER), proporciona um perfil de concentração plasmática significativamente mais estável do que a formulação convencional. A evidência aponta que essa combinação específica de sal e ácido, quando veiculada em matriz de liberação controlada, reduz a flutuação de pico e mínimo (DFL) em até 35,2% em comparação ao regime convencional. Esta estabilização é o ponto de convergência técnica com a necessidade da paciente, pois a manutenção de níveis séricos constantes é o mecanismo que mitiga toxicidades dose-dependentes (como tremores e distúrbios gastrointestinais) e previne crises de escape (5).

O estudo multicêntrico, randomizado e de desenho cruzado realizado por Thibault et al. (2002) corrobora a utilidade clínica da formulação de liberação prolongada (ER) do divalproato de sódio — combinação estequiométrica de valproato de sódio e ácido valproico — em pacientes adolescentes e adultos. A evidência demonstra que a tecnologia de liberação prolongada permite a manutenção da eficácia terapêutica com concentrações plasmáticas máximas mais baixas em comparação à formulação convencional, o que é fundamental para minimizar eventos adversos dependentes da concentração, como tremores e sonolência. Além do perfil de segurança, o estudo enfatiza que a redução da frequência de dosagem para uma única administração diária é um fator determinante para a melhoria da adesão ao tratamento. Sob o aspecto metodológico, o uso do desenho crossover confere robustez aos achados ao permitir a comparação direta entre as formulações no mesmo grupo de pacientes, fundamentando tecnicamente a substituição das apresentações de liberação imediata ou retardada pela forma ER em casos onde a estabilidade sérica e a conformidade posológica são críticas para o sucesso do controle das crises (6).

2. CONCLUSÃO

Diante da análise técnica dos dados clínicos e da literatura científica disponível, constata-se que a formulação de liberação prolongada de valproato de sódio e ácido valproico (Torval CR®) apresenta uma vantagem farmacocinética determinante para o caso em tela. Embora a tecnologia não esteja incorporada na RENAME, a evidência



científica demonstra que sua matriz de liberação controlada é capaz de reduzir a flutuação de "pico e vale" na concentração plasmática em até 35,2%, mantendo níveis séricos terapêuticos estáveis por períodos superiores a 20 horas. Para a paciente em questão, que apresenta diagnóstico de epilepsia (CID 10 G40) e histórico de ineficácia com as alternativas convencionais oferecidas pelo SUS, a estabilização da curva plasmática é tecnicamente imprescindível. A redução das flutuações séricas minimiza o risco de toxicidade dose-dependente e previne a ocorrência de crises de escape. Além disso, a simplificação posológica para dose única diária, validada por estudos em populações pediátricas e adolescentes, atua como facilitador crítico da adesão terapêutica, elemento essencial para o controle da patologia a longo prazo.

Ressalte-se que o conjunto probatório aqui reunido atende aos requisitos estabelecidos pelos Temas 6 e 1234 do STF para o fornecimento de medicamentos não incorporados. Embora estudos individuais possam apresentar limitações de tamanho amostral, a convergência de dados entre múltiplos ensaios clínicos randomizados de desenho cruzado (*crossover*), aliada a uma meta-análise de alta confiança, confere a robustez metodológica necessária para comprovar a eficácia e a segurança do fármaco. A análise técnica demonstra que a tecnologia de liberação prolongada é o único meio de garantir a estabilidade farmacocinética necessária para o controle das crises nesta paciente, restando comprovada a impossibilidade de substituição pelas alternativas do SUS devido à falha terapêutica prévia e à imprescindibilidade biológica da formulação prescrita

REFERÊNCIAS

- [1] ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA. **Torval® CR: valproato de sódio + ácido valproico – bula para profissionais de saúde**. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., 2024. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/>>.
- [2] MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename>>. Acesso em: 14 maio. 2025.
- [3] ZHANG, C. Q. et al. Efficacy, Safety, and Retention Rate of Extended-Release Divalproex Versus Conventional Delayed-Release Divalproex: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 811017, 5 abr. 2022.
- [4] HERRANZ, J. L. et al. Conventional and sustained-release valproate in children with newly diagnosed epilepsy: a randomized and crossover study comparing clinical effects, patient preference and pharmacokinetics. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 10, p. 805–815, 4 out. 2006.
- [5] REED, R. C. et al. Every-12-hour administration of extended-release divalproex in patients with epilepsy: Impact on plasma valproic acid concentrations. **Epilepsy & Behavior**, v. 8, n.

2, p. 391–396, mar. 2006.

- [6] THIBAUT, M. et al. Divalproex extended-release versus the original divalproex tablet: results of a randomized, crossover study of well-controlled epileptic patients with primary generalized seizures. **Epilepsy Research**, v. 50, n. 3, p. 243–249, jul. 2002.

Rio de Janeiro, 03/02/2026.

Alessandra de Souza
CRF-RJ 11335
Mat. 999812351
alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

