



## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

O presente parecer técnico-científico tem por objetivo analisar a solicitação de fornecimento de medicamento não incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), conforme prescrição médica e documentação apresentada nos autos. A elaboração do documento atende à requisição formal do Núcleo Fazendário de Campos para manifestação técnica quanto aos critérios previstos nos Temas 6 e 1234 do Supremo Tribunal Federal (STF), com ênfase na (a) verificação de eventual ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), ausência de pedido de incorporação ou da mora administrativa; e (b) demonstração da segurança e eficácia do medicamento no tratamento da pessoa assistida, com base em evidências científicas disponíveis, sem prejuízo das informações já constantes das bulas anteriormente juntadas aos autos.

A análise segue estritamente os termos da solicitação, com base na legislação sanitária vigente, nas diretrizes clínicas aplicáveis e nas melhores evidências científicas disponíveis, respeitando os princípios constitucionais do direito à saúde, da integralidade da assistência e da equidade no acesso às tecnologias em saúde.

### **Paciente:**

**Diagnóstico:** G40.5 Síndromes epilépticas especiais

### **Histórico:**

Paciente com história de crise epiléptica iniciadas aos 14 anos, sem bom controle na adolescência e exarcebação do quadro na vida adulta com até 3 episódios crise/dia. Devido aos prejuízos ocasionados pelas crises, paciente apresenta grave ansiedade. O paciente já fez vários esquemas anticonvulsivos sem controle do quadro. Opções existentes no SUS não foram eficazes.

### **Prescrição:**

- Fenobarbital 100 mg (Gardenal®) - 1 cp 2/12h
- Divalproato de sódio 500 mg (Divalcon ER® 500) - 1 cp 8/8h
- Carbamazepina 400 mg (Tegretol® 400 CR) - 1 cp 8/8h
- Sertralina 100 mg (Tolrest®) - 1 cp vo 1x



## **1. MEDICAMENTO FENOBARBITAL**

### **1.1 Indicações (BULA, 2024)**

O fenobarbital é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, devido à sua capacidade de elevar o limiar de convulsão. Este é um medicamento que age no sistema nervoso central, utilizado para prevenir o aparecimento de convulsões em indivíduos com epilepsia ou crises convulsivas de outras origens.

### **1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)**

O medicamento fenobarbital pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), ANEXO I – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) nas apresentações 100 mg (comprimido), 100 mg/mL (solução injetável) e 40 mg/mL (solução oral) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Além de fazer parte do Anexo I do elenco de medicamentos da RENAME, as apresentações de 100 mg (comprimido) e 40 mg/mL (solução oral) também compõem a REMUME de Campos dos Goytacazes. O acesso aos medicamentos do CBAF se dá por meio das Unidades Básicas de Saúde do município onde reside o paciente mediante apresentação de receita médica, documento de identificação e cartão do SUS.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia inclui o diagnóstico do paciente (G40.5 Síndromes epilépticas especiais) e o fenobarbital faz parte da lista de medicamentos indicados nesse protocolo.

## **2. MEDICAMENTO DIVALPROATO DE SÓDIO**

### **2.1 Indicações de acordo com a bula (BULA, 2025)**

Mania: Divalproato de sódio é indicado para o tratamento de episódios de mania agudos ou mistos associados com transtornos afetivos bipolares, com ou sem características psicóticas. Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquilalia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga



de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade. Um episódio misto é caracterizado pela presença simultânea de critérios diagnósticos para um episódio de mania e para um episódio depressivo (humor deprimido, perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades). A eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada foi baseada parcialmente em estudos de divalproato de sódio de liberação lenta para essa indicação e foi estabelecida em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-IV TR para transtorno afetivo bipolar I, tipo mania ou tipo misto, que foram hospitalizados com diagnóstico de mania aguda. A segurança e eficácia deste medicamento durante uso prolongado em mania, isto é, mais do que três semanas, não foram sistematicamente avaliadas nos estudos clínicos controlados. Portanto, os médicos que optam pelo uso de divalproato de sódio por períodos extensos deverão reavaliar continuamente a utilidade a longo prazo do medicamento para cada paciente.

**Epilepsia:** Divalproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises. Divalproato de sódio também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência. Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

**Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca):** Divalproato de sódio é indicado na profilaxia de enxaquecas em adultos. Não existe evidência de que o divalproato de sódio de liberação prolongada seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio de liberação prolongada não deve ser considerado para mulheres em idade fértil a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.



## 2.2 Padronização no SUS

O medicamento divalproato de sódio não pertence ao elenco da RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

Não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC a respeito do uso do divalproato de sódio no tratamento da epilepsia ou outra patologia.

Sobre o divalproato de sódio de acordo com o PCDT da Epilepsia - Precusores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio): O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. **Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança.** Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Inexiste na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações, e o divalproato não está incluído neste Protocolo.

De acordo com o PCDT da Epilepsia, as **alternativas Terapêuticas**

### **Padronizadas no SUS são:**

- Ácido valproico/valproato de sódio
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Topiramato

## 2.3 Evidências Científicas

O divalproato de sódio é indicado no tratamento da epilepsia, especialmente quando são necessárias altas doses diárias, devido à sua eficácia na estabilização dos níveis plasmáticos de ácido valpróico e no controle das crises. A formulação de liberação prolongada (ER) é preferível nesses casos, pois permite administração única diária com menor flutuação dos níveis séricos, reduzindo o risco de efeitos adversos como tremores e toxicidade gastrointestinal. Estudo de simulação farmacocinética publicado por Reed, Dutta e Liu (2009) demonstra que a formulação ER mantém concentrações mais estáveis e seguras em altas doses, ao contrário da formulação convencional (DR), que



administrada uma vez ao dia gera flutuações acentuadas e risco de toxicidade. Esses dados reforçam a indicação do divalproato-ER como alternativa eficaz e mais tolerável em regimes de alta dosagem (REED; DUTTA; LIU, 2009).

A formulação de liberação prolongada do divalproato permite administração uma vez ao dia, o que pode favorecer a adesão ao tratamento. Em pacientes com epilepsia generalizada primária previamente controlada, o estudo demonstrou taxas semelhantes de controle de crises com as formulações convencional e ER. A formulação ER também reduz os picos plasmáticos do fármaco, o que pode contribuir para menor ocorrência de efeitos adversos dependentes da concentração, ainda que o estudo não tenha identificado diferenças significativas nesse aspecto (SMITH et al., 2004; THIBAUT et al., 2002). A metanálise de Zhang et al. (2022) demonstrou que o divalproato de sódio de liberação prolongada (VPA-ER) tem eficácia comparável à formulação de liberação retardada (VPA-DR) no controle de crises epiléticas (87,4% vs. 86,5%). O VPA-ER foi bem tolerado, com menor taxa de eventos adversos em comparação ao placebo (26,8% vs. 34,8%) e perfil de segurança semelhante ao VPA-DR. A adesão é favorecida pelo uso uma vez ao dia, sem prejuízo à eficácia (ZHANG et al., 2022).

O divalproato de sódio apresenta eficácia reconhecida no controle de diversos tipos de crises epiléticas, com baixo potencial sedativo e efeitos colaterais reduzidos sobre o SNC e o trato gastrointestinal. Por ser um fármaco de índice terapêutico estreito, requer monitoramento rigoroso. Estudo de Qiu et al. avaliou formulação de liberação controlada desenvolvida para administração única diária. Os resultados indicaram manutenção de concentrações plasmáticas estáveis por 24 horas, com potencial para melhorar a adesão, reduzir eventos adversos e otimizar o controle das crises (QIU et al., 2003).

### **3. MEDICAMENTO CARBAMAZEPINA LIBERAÇÃO PROLONGADA**

#### **3.1 Indicações (BULA, 2024)**

- Epilepsia
- Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
- Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
- Tegretol® é adequado para monoterapia e terapia combinada.



- Tegretol® geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (veja "Advertências e precauções").
- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

### **3.2 Padronização no SUS**

O medicamento carbamazepina está padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de Epilepsia, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), nas apresentações de 200 mg e 400 mg (**comprimido de liberação imediata**) e 20 mg/mL (suspensão oral), sendo necessário o preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo PCDT da Epilepsia.

Além de fazer parte do Anexo I (CBAF) do elenco de medicamentos da RENAME, também compõe o elenco da REMUME de Campos dos Goytacazes nas apresentações de 200 mg (comprimido de liberação imediata) e 20 mg/mL (suspensão oral).

### **3.3 Evidências Científicas**

A carbamazepina de liberação prolongada apresenta vantagens importantes em relação às formulações de liberação imediata, sobretudo no que se refere ao seu perfil farmacocinético. Seu principal benefício é a capacidade de manter concentrações plasmáticas mais estáveis ao longo do tempo, reduzindo as oscilações entre níveis mínimos e máximos da droga no sangue. Isso contribui para uma exposição mais constante ao fármaco, minimizando tanto o risco de concentrações subterapêuticas, que podem favorecer a ocorrência de crises, quanto de níveis supratrapêuticos, que aumentam a chance de efeitos adversos. A tecnologia de liberação prolongada utilizada, baseada em um sistema osmótico, permite a liberação controlada e contínua da substância ativa, de forma independente do pH gastrointestinal ou da ingestão de alimentos, o que



confere previsibilidade e consistência ao tratamento. Além disso, a posologia reduzida, geralmente com administração única diária, representa um facilitador da adesão ao tratamento, fator essencial em condições crônicas como a epilepsia. Por fim, o estudo clínico demonstrou que essa formulação foi segura e bem tolerada por voluntários saudáveis, tanto em jejum quanto após alimentação, sem registro de eventos adversos graves (SALUNKE et al., 2022)

A carbamazepina de liberação prolongada apresenta vantagens clínicas em comparação à formulação de liberação imediata no tratamento da epilepsia, com destaque para melhor tolerabilidade, redução de efeitos adversos relacionados ao sistema nervoso central e melhora na qualidade de vida. Observou-se também uma possível diminuição na frequência de crises, atribuída à maior estabilidade dos níveis séricos e à adesão facilitada pelo esquema posológico de duas administrações diárias. Em contrapartida, a formulação de liberação imediata está associada a flutuações plasmáticas mais intensas, maior risco de efeitos colaterais e necessidade de múltiplas doses ao dia, o que pode comprometer a adesão terapêutica (FICKER et al., 2005).

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, foi demonstrado que a carbamazepina de liberação prolongada, administrada duas vezes ao dia, é bioequivalente à formulação de liberação imediata, administrada quatro vezes ao dia, com base nos parâmetros farmacocinéticos AUC, Cmax e Cmin. A substituição entre as formulações não resultou em alteração significativa na frequência de crises convulsivas. Além disso, o regime posológico simplificado da carbamazepina de liberação prolongada favorece a adesão ao tratamento, especialmente em comparação com esquemas de múltiplas doses diárias, que tendem a apresentar menor taxa de adesão. O perfil farmacocinético da contribui para maior estabilidade nos níveis séricos, o que pode minimizar riscos de efeitos adversos associados a picos e vales de concentração (GARNETT et al., 1998).

#### **4. MEDICAMENTO SERTRALINA (BULA, 2024)**

##### **4.1 Indicações**

###### **Pacientes Adultos**

O cloridrato de sertralina comprimidos revestidos é indicado no tratamento de sintomas de depressão, incluindo depressão acompanhada por sintomas de ansiedade, em



pacientes com ou sem história de mania. Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz tanto na prevenção de recaída dos sintomas do episódio inicial de depressão, assim como na recorrência de outros episódios depressivos. cloridrato de sertralina também é indicado para o tratamento dos seguintes transtornos:

- Transtorno obsessivo compulsivo (TOC). Após resposta satisfatória, a sertralina mantém a eficácia, segurança e tolerabilidade em tratamento a longo prazo, como indicam estudos clínicos de até 2 anos de duração.

- Transtorno do pânico, acompanhado ou não de agorafobia. Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do transtorno do pânico.

- Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial do estresse pós-traumático (TEPT).

- Fobia social (transtorno da ansiedade social). Após resposta satisfatória, a continuidade do tratamento com cloridrato de sertralina é eficaz na prevenção de recidivas do episódio inicial da fobia social.

- Sintomas da síndrome da tensão pré-menstrual (STPM) e/ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).

**Pacientes Pediátricos** (a partir de 6 anos de idade) - Transtorno obsessivo compulsivo (TOC) em pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade

#### **4.2 Padronização no SUS**

O medicamento sertralina não pertence ao elenco da RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS. No entanto, sertralina na apresentação de 50 mg (comprimido) faz parte do elenco da REMUME de Campos dos Goytacazes (Figura 1).

Figura 1 Antidepressivos na REMUME de Campos de Goytacazes



## 12 - Antidepressivos

Amitriptilina, cloridrato	comprimido 25 mg
Clomipramina, cloridrato	comprimido 25 mg
Fluoxetina, cloridrato	cápsula ou comprimido 20 mg
Sertralina, cloridrato	comprimido 50 mg

Fonte: REMUME Campos dos Goytacazes (SMS DE CAMPOS DOS GOYTACAZES, 2023)

### **5. ANÁLISE DOS CRITÉRIOS EXIGIDOS PELO STF – TEMAS 6 E 1234 (a) ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela CONITEC, ausência de pedido ou da mora**

- **Fenobarbital** - Está **incluído na RENAME, no CBAF**, nas apresentações de comprimido 100 mg, solução oral 40 mg/mL e solução injetável 100 mg/mL. Também **consta na REMUME de Campos dos Goytacazes**. O medicamento é **contemplado no PCDT da Epilepsia**, que abrange o diagnóstico da paciente (G40.5). Dessa forma, **trata-se de medicamento padronizado no SUS**.
- **Divalproato de sódio** - Não integra o elenco da RENAME vigente e não está padronizado no SUS. Não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC quanto ao uso do divalproato de sódio para epilepsia ou outra condição clínica.
- **Carbamazepina de liberação prolongada** - A carbamazepina está padronizada no SUS exclusivamente nas apresentações de liberação imediata. A formulação de liberação prolongada (Tegretol CR®), utilizada pelo paciente, não consta entre as padronizadas. Não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC quanto ao uso da carbamazepina de liberação prolongada para epilepsia ou outra condição clínica.
- **Sertralina** - Não integra a RENAME (2024), mas **está presente na REMUME de Campos dos Goytacazes na apresentação de 50 mg**.

### **6. demonstração da segurança e eficácia no tratamento da pessoa assistida**

- **Divalproato de sódio** - embora não esteja padronizado no SUS, é amplamente utilizado na prática clínica para o tratamento de epilepsia, especialmente em formulações de liberação prolongada, e apresenta perfil de segurança e eficácia compatível com o manejo de casos refratários.



- **Carbamazepina de liberação prolongada** - permite maior estabilidade dos níveis séricos, com menor risco de efeitos adversos associados a flutuações plasmáticas. Vantagens clínicas como melhor tolerabilidade, menor frequência de efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central e potencial melhora na qualidade de vida. A carbamazepina de liberação prolongada demonstrou bioequivalência farmacocinética em comparação com a formulação de liberação imediata, mantendo eficácia semelhante na prevenção de crises.

## REFERÊNCIAS

EUROFARMA. Bula para profissional da saúde – divalproato de sódio (Comprimido Revestido de Liberação Prolongada 250 mg e 500 mg). [S. l.], 2025. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename/rename>. Acesso em: 14 maio. 2025.

NOVARTIS BIOCIÊNCIAS SA. Tegretol (carbamazepina). [S. l.], 2024.

SALUNKE, Shashank; BIRLA, Ashish; CHAUDHARI, Sandip; MAKWANA, Manasvi; WAGHMARE, Kailash; SHAH, Paresh; SHELKE, Sanjay. A Two-Sequence, Four-Period, Crossover, Full-Replicate Study to Demonstrate Bioequivalence of Carbamazepine Extended-Release Tablets in Healthy Subjects under Fasting and Fed Conditions. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [S. l.], v. 12, n. 3- S, p. 164–168, 2022. DOI: 10.22270/jddt.v12i3s.5404. Disponível em: <https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/5404>. Acesso em: 25 jul. 2025.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAMPOS DOS GOYTACAZES. **Portaria nº 031/2023: Dispõe sobre a atualização das normas técnicas e administrativas relacionadas à prescrição e dispensação de medicamentos e da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (Remume)**. , 2023. Disponível em: <https://www.campos.rj.gov.br>.

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A. Bula do medicamento fenobarbital – solução oral 40 mg/mL. Brasília, 2024.

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA. Bula do medicamento cloridrato de sertralina – comprimidos 50 mg e 100 mg. [S. l.], 2024.

Rio de Janeiro, 28/07/2025

Alessandra de Souza

CRF-RJ 11335

Mat. 999812351

[alessandra.souza@defensoria.rj.def.br](mailto:alessandra.souza@defensoria.rj.def.br)

