



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

Nota Técnica Nº 17 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: divalproato de sódio.

Nomes Comerciais¹ : Depakote®, Zyvalprex®.

Medicamento de Referência: Depakote®.

Medicamentos Similares: Zyvalprex®.

Medicamentos Genéricos: divalproato de sódio.

Sumário

1. O que é o divalproato de sódio?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? 3	
6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	3

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 133/2003; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o divalproato de sódio?

O divalproato de sódio é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. O medicamento **divalproato de sódio** tem como princípio ativo a mistura, em proporções iguais, de ácido valpróico e valproato de sódio. Os fármacos podem se apresentar sob a forma ácida (ácido valpróico) ou sob a forma de sal (valproato de sódio), dependendo da forma farmacêutica disponibilizada e das características farmacológicas e/ou toxicológicas do medicamento (menor irritação gástrica ou efeito terapêutico rápido, por exemplo). Sua forma de apresentação é em cápsula de 125mg e comprimido de 250 e 500mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Tratamento de epilepsias;
2. Tratamento de episódios de mania associados com distúrbios bipolares e na prevenção de enxaquecas. Sintomas típicos de mania: hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de idéias, grandiosidade, pobreza de julgamento e agressividade.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento **possui** preço registrado na CMED^{3, 4}.

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível

em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7gaEBAdziIPjwqjCDyeMz388IPTdUvyl0wyDjxVAQA7-vfGA!!/?1dmv&urle=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Estudo realizado por Thomas et al., 2000 no qual realizou uma revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes que estavam tomando divalproato e tinham mudado para o ácido valpróico, concluiu que o **ácido valpróico*** e divalproato de sódio parecem ter eficácia equivalente no tratamento de pacientes hospitalizados, cronicamente psicóticos. Surpreendentemente, ao contrário da literatura, o perfil de efeitos colaterais do **ácido valpróico** não mostrou ser clinicamente significativamente, pois as taxas de descontinuação nos dois grupos foram semelhantes. **Os resultados deste estudo 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.**⁵

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença **Epilepsia**, regulamentado por meio da **Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013**, cabe transcrever⁶:

“O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito anticonvulsivante das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. **Não há na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia anticonvulsivante entre as diferentes formulações.**”

5. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Náuseas, vômitos, queimação no estômago, dor de cabeça, falta de coordenação nos braços e pernas, queda passageira de cabelos, depressão ou agressividade, fraqueza muscular e mal estar relacionado ao fígado.⁷

6. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece: **valproato de sódio ou ácido valproico, carbamazepina, clonazepam, diazepam, fenitoina, fenobarbital, amitriptilina, haloperidol, clomipramina, fluoxetina, nortriptilina e carbonato de lítio**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o

[+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03](#). Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14/05/2012.

⁵ Medicamento disponível no SUS.

⁶ Thomas L. Schwartz, M.D., Jose L. Massa, M.D., Sanjay Gupta, M.D., Sadiq Al-Samarrai, M.D., Patrick Devitt, M.D., and Prakash S. Masand, M.D. Divalproex Sodium Versus Valproic Acid in Hospital Treatment of Psychotic Disorders Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2000 April; 2(2): 45–48.

⁷ Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_2013.pdf>. Acesso em 29/11/2013

⁸ ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BMI_25247-1-01.PDF>. Acesso em 06/06/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Para a doença **epilepsia (CID10: G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8)**, o SUS oferece tratamento medicamentoso por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, o qual busca prover a integralidade de tratamento no âmbito do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013⁸.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da **Epilepsia** está regulamentado por meio da **Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013**, onde se observa as diretrizes terapêuticas de tratamento da enfermidade.⁹

Segundo tais normas, editadas em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe às Secretarias Estaduais de Saúde - SES programar o quantitativo de todos os medicamentos que fazem parte desse Componente e:

À União cabe **financiar, adquirir e distribuir aos Estados** os medicamentos do Grupo 1A. Por sua vez, aos Estados cabe dispensar os medicamentos do Grupo 1A à população.

À União cabe **financiar** os medicamentos do Grupo 1B, cabendo às SES adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 1B.

Aos Estados cabe **financiar, adquirir e dispensar** à população os medicamentos do Grupo 2.

Aos Municípios cabe financiar, conjuntamente com a União e Estados, adquirir e dispensar à população os medicamentos do Grupo 3, os quais estão inseridos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Os medicamentos disponibilizados são: **clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina** que pertencem ao grupo 2, cujo financiamento é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde.

⁸ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pt_gm_ms_1554_2013.pdf >. Acesso em 01/08/2013.

⁹ Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_2013.pdf >. Acesso em 29/11/2013