

**NOTA TÉCNICA Nº 76****Solicitante:** Juiz (a) da 3ª Infância da Juventude**Número do processo:** 0192180-08.2017.8.06.0001**Data:** 20/02/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	2
4. Evidências científicas-----	3
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	9
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	9
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	9
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	9
10. Custo da medicação-----	10
11. Conclusões-----	12
12. Referências-----	12



### NOTA TÉCNICA RÁPIDA

#### 1) Tema:

Uso da oxcarbazepina (TRILEPTAL®) para o tratamento de pacientes que apresentam paralisia cerebral (CID10:G80), retardo mental (CID10:F12.0), hidrocefalia (CID10:G91) e epilepsia (CID10:G40).

#### 2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

#### 3) Eficácia do medicamento

Trileptal® pertence ao grupo de medicamentos denominados anticonvulsivantes ou antiepilépticos (medicamentos para tratar a epilepsia). Os medicamentos antiepilépticos, como Trileptal®, são tratamento padrão para a epilepsia. A epilepsia é um distúrbio cerebral que leva as pessoas a ter recorrentes crises e convulsões. As crises acontecem devido a uma falha temporária na atividade elétrica do cérebro. Normalmente, as células do cérebro coordenam os movimentos do corpo através do envio de sinais através dos nervos para os músculos de forma organizada e ordenada. Na epilepsia, as células do cérebro enviam muitos sinais de forma desordenada. O resultado pode ser uma atividade muscular desordenada, que é chamada de crise epiléptica. Trileptal® atua mantendo as células nervosas "superexcitadas" sob controle, suprimindo ou reduzindo a frequência das crises.

Trileptal® é usado para tratar crises parciais (convulsões simples, complexas e secundariamente generalizadas) e generalizadas tônico-clônicas. Trileptal® pode ser utilizado isoladamente (isto é, monoterapia) ou em combinação com outros medicamentos antiepilépticos. Normalmente, o médico vai tentar encontrar o



medicamento que funciona melhor, mas nos casos de epilepsia mais grave, uma combinação de dois ou mais medicamentos pode ser necessária para controlar as crises.

A dose recomendada de Trileptal® para crianças será calculada pelo médico e depende do peso da criança. A dose inicial é de 8 a 10 mg por kg de peso corporal por dia, administrada em duas doses divididas. Por exemplo, uma criança de 30 kg vai iniciar o tratamento com uma dose de 150 mg (2,5 mL de suspensão oral) duas vezes ao dia. Se necessário, esta dose pode ser aumentada gradualmente até que os melhores resultados sejam obtidos. A dose de manutenção usual para uma criança é de 30 a 46 mg por kg de peso corporal por dia. A dose máxima para uma criança é de 60 mg por kg de peso corporal por dia.

A carbamazepina é o fármaco mais utilizado para tratar convulsões epiléticas parciais. Oxcarbazepina é uma droga mais recente que foi desenvolvida com a intenção de ser tão eficaz quanto a carbamazepina, mas que causa menos efeitos colaterais. Em revisão sistemática da Cochrane, foram avaliados três estudos nos quais o tratamento com oxcarbazepina e carbamazepina foram comparados diretamente. Foi identificado que ambas as drogas parecem ser igualmente eficazes e causar efeitos colaterais com igual frequência.

#### **4) Evidências científicas**

Little, em 1843, descreveu, pela primeira vez, a encefalopatia crônica da infância, e a definiu como patologia ligada a diferentes causas e caracterizada, principalmente, por rigidez muscular. Em 1862, estabeleceu a relação entre esse quadro e o parto anormal. Freud, em 1897, sugeriu a expressão paralisia cerebral (PC), que, mais tarde, foi consagrada por Phelps, ao se referir a um grupo de crianças que apresentavam transtornos motores mais ou menos severos devido à lesão do sistema nervoso central (SNC), semelhantes ou não aos transtornos motores da Síndrome de Little.

Desde o Simpósio de Oxford, em 1959, a expressão PC foi definida como "seqüela de uma agressão encefálica, que se caracteriza, primordialmente, por um transtorno



persistente, mas não invariável, do tono, da postura e do movimento, que aparece na primeira infância e que não só é diretamente secundário a esta lesão não evolutiva do encéfalo, senão devido, também, à influência que tal lesão exerce na maturação neurológica". A partir dessa data, PC passou a ser conceituada como encefalopatia crônica não evolutiva da infância que, constituindo um grupo heterogêneo, tanto do ponto de vista etiológico quanto em relação ao quadro clínico, tem como elo comum o fato de apresentar predominantemente sintomatologia motora, à qual se juntam, em diferentes combinações, outros sinais e sintomas. Ao distúrbio motor, base do quadro clínico, associa-se, em diferentes combinações, uma série de outros sintomas, tais como deficiência mental, epilepsia, transtornos da linguagem, auditivos, oculares, visuais e de conduta. Em 65% dos casos, observam-se crises convulsivas generalizadas, tornando necessária a medicação anticonvulsivante.

A epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado. Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes. A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%. No Brasil, Marino e colaboradores e Fernandes e colaboradores encontraram prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre.

#### TRATAMENTO

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. 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. Os fármacos anticonvulsivantes atuam através de um ou de vários dos seguintes mecanismos: bloqueio de canais de sódio, aumento da inibição gabaérgica, bloqueio de canais de cálcio ou ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. 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. 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 ao EEG, defeitos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias e lesões cerebrais e em pacientes com paralisia de Todd. Incidência de novas crises epiléticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou ser responsáveis por familiares vulneráveis. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de 2 ou mais crises epiléticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

A carbamazepina é o fármaco mais utilizado para tratar convulsões epiléticas parciais. Oxcarbazepina é uma droga mais recente que foi desenvolvida com a intenção de ser tão eficaz quanto a carbamazepina, mas que causa menos efeitos colaterais. Em revisão sistemática da Cochrane, foram avaliados três estudos nos quais o tratamento com oxcarbazepina e carbamazepina foram comparados diretamente. Foi identificado que ambas as drogas parecem ser igualmente eficazes e causar efeitos colaterais com igual frequência.



## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Atualmente, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde protocolam o tratamento da Epilepsia através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para epilepsia, Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013, com as medicações:

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Dose inicial:

Adultos: 200 mg/dia

Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia

Crianças abaixo de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia

Escalonamento:

Adultos: 200 mg/dia/semana

Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia/semana

Crianças com menos de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana

Dose máxima:

Adultos: 1.800 mg/dia

Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia

Crianças com menos de 6 anos: 35 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 a 3 administrações/dia.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Dose inicial: 5-10 mg/dia.

Escalonamento: 5 mg/dia/semana.

Dose máxima: 40 mg/dia.

Intervalo de dose: 1 administração/dia (à noite).

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL

Dose inicial: 250 mg/dia

Escalonamento: 250 mg/dia/semana

Dose máxima: 1.500 mg/dia

Intervalo de dose: 2-3 administrações/dia



Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL

Dose inicial: 100 mg/dia

Escalonamento: 100 mg/dia/semana

Dose máxima: 500 mg/dia

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL

Dose inicial: 50 mg/dia

Escalonamento: 50 mg/dia/semana

Dose máxima: 300 mg/dia

Intervalo de dose: dose única diária

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg

Dose inicial: 100 mg/dia

Escalonamento: 100 mg/dia/semana

Epilepsia

Epilepsia

Dose máxima: 750 mg/dia

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Ácido valproico: comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL

Dose inicial: 250 mg/dia

Escalonamento: 250 mg/dia a cada 3 dias

Dose máxima: 3.000 mg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg

Dose inicial: 15 mg/kg/dia ou máximo de 300 mg/dia

Escalonamento: 300 mg/dia (15 mg/kg/dia)

Dose máxima: 3.600 mg/dia (50-100 mg/kg/dia)

Intervalo de dose: 3 administrações/dia

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg



- **Adultos:**

Dose inicial: 25 mg/dia

Escalonamento: 25-50 mg/semana

Dose máxima: 300 mg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- **Crianças e adolescentes de 6-16 anos:**

Dose inicial: 1-3 mg/kg/dia

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana

Dose máxima: 9 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- **Crianças de 2-6 anos:**

Dose inicial: 0,5-1 mg/kg/dia

Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana

Dose máxima: 9 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Nota: Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se utilizar a metade da dose.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg

- **Monoterapia:**

Dose inicial: 25 mg/dia por 2 semanas; 50 mg/dia por mais 2 semanas

Escalonamento: 50-100 mg a cada 1-2 semanas

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia)

Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia

- **Terapia adjuvante com ácido valproico:**

Dose inicial: 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas (0,15 mg/kg/dia); 25 mg/dia por mais 2 semanas

(0,3 mg/kg/dia)

Escalonamento: 25-50 mg a cada 1-2 semanas (0,3 mg/kg)

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia)

Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia





- Terapia adjuvante com fármacos anticonvulsivantes indutores enzimáticos:

Dose inicial: 50 mg/dia por 2 semanas (0,6 mg/kg/dia); 100 mg/dia por mais 2 semanas (1,2 mg/kg/dia)

Escalonamento: 100 mg a cada 1-2 semanas (1,2 mg/kg)

Dose máxima: 700 mg/dia (5-15 mg/dia)

Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Vigabatrina: comprimidos de 500 mg

Dose inicial: 500 mg/dia.

Escalonamento: 500 mg/semana.

Dose máxima: 3.000 mg/dia (150-200 mg/kg/dia).

Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia.

Levetiracetam.

## 6) Sobre a liberação pela ANVISA

A oxcarbazepina é liberado pela ANVISA e pelo FDA para tratamento da epilepsia.

## 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Até o presente momento não há avaliação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica.

## 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Atualmente, conforme a ficha técnica OXCARBAZEPINA PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA, da CONITEC, o medicamento não está disponível pelo SUS. Não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

Integra o Elenco de Referência de medicamentos para a Assistência Farmacêutica na Atenção Secundária (Resolução 225/2017 CIB/CE), entretanto as concentrações



pactuadas são de 300mg e 60mg/ml. 1. Disponível na UAPS Messejana, Endereço: R. Aveledo - Messejana, Fortaleza – CE.

## 9) Custo da medicação

Comparativo de preços fornecido pela CONITEC:

### PREÇOS (PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO - PMVG - ICMS 0%)

Medicamento	Valor (em Reais)
Selzic® – comprimido revestido de 300 mg (caixa com 60)	R\$ 38,93
Selzic® – comprimido revestido de 600 mg (caixa com 60)	R\$ 76,11
Trileptal® – comprimido revestido de 300 mg (caixa com 60)	R\$ 64,75
Trileptal® – comprimido revestido de 600 mg (caixa com 60)	R\$ 124,23
Trileptal® - suspensão oral 60 mg/ml (frasco com 100 ml)	R\$ 24,52
Alzepinol® – comprimido revestido de 300 mg (caixa com 20)	R\$ 13,83
Alzepinol® – comprimido revestido de 600 mg (caixa com 20)	R\$ 26,62
Oxcarb® – comprimido revestido de 300 mg (caixa com 20)	R\$ 13,17
Oxcarb® - comprimido revestido de 600 mg (caixa com 20)	R\$ 26,56
Oxcarb® – suspensão oral de 60 mg/ml (frasco de 100ml)	R\$ 20,84
Zyoxipina®- comprimido revestido de 300 mg (caixa com 30)	R\$ 15,99
Zyoxipina®- comprimido revestido de 600 mg (caixa com 30)	R\$ 31,21
Oleptal® - comprimido revestido de 300 mg (caixa com 30)	R\$ 22,59
<small>RENAME, PCDT, RENASES e RELATÓRIOS DE INCORPORAÇÃO disponíveis em <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a></small>	
Oleptal® – comprimido revestido de 600 mg (caixa com 30)	R\$ 43,46
Oxcarbapina (genérico) - comprimido revestido de 300 mg (caixa com 30)	R\$ 16,77
Oxcarbapina (genérico) - comprimido revestido de 600 mg (caixa com 30)	R\$ 32,26

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi 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.

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
<b>Trileptal 300mg 20 comp. (oxcarbazepina)</b>	R\$ 19,18	R\$ 26,52	R\$ 21,58	R\$ 97,11	R\$ 1.165,50/ano
	<b>PF: Preço de fábrica</b> <b>PMC: preço máximo ao consumidor</b> <b>PMG: preço máximo ao governo</b>				

	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
<b>Trileptal 6% susp. (oxcarbazepina)</b>	R\$ 42,87	R\$ 59,27	R\$ 24,52	R\$ 53,00	R\$ 636,00/ano
	<b>PF: Preço de fábrica</b> <b>PMC: preço máximo ao consumidor</b> <b>PMG: preço máximo ao governo</b>				



## 10) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que não há evidência de superioridade de efetividade do tratamento com oxcarbazepina (TRILEPTAL®) em relação às medicações já disponibilizadas pelo SUS para o tratamento de pacientes que apresentam paralisia cerebral (CID10:G80), retardo mental (CID10:F12.0), hidrocefalia (CID10:G91) e epilepsia (CID10:G40).

## 11) Referências

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia, Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013.

Ficha Técnica Sobre Medicamentos. OXCARBAZEPINA PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA. CONITEC.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC. Levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina. Novembro/2016.

KOCH, Marcus W.; POLMAN, S. K. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 20097, n. 4, 2009.

ROTTA, NewraTellechea. Paralisia cerebral: novas perspectivas terapêuticas. *Jornal de pediatria*. Vol. 78, suppl. 1 (2002), p. S48-S54, 2002.

RESOLUÇÃO Nº 225/17 – CIB/CE

PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 2, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017. Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html)