



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 98

**Solicitante:** Juíza Dra. Alda Maria Holanda  
Leite da 03 Vara da Infância e Juventude de  
Fortaleza

### Número do processo:

0196121-63.2017.8.06.0001

**Data:** 02/04/2018

Medicamento	x
Material	x
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	3-4
4. Evidências científicas-----	4-5
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5-6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	6-7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7-9
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	09
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	9-14
10. Custo da medicação-----	14
11. Conclusões-----	14-16
12. Referências-----	16-17



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se de uma paciente de 7(sete) anos em acompanhamento ambulatorial multidisciplinar no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) desde 2011 apresentando microcefalia(CID 10: Q02), epilepsia(CID 10: G40) de difícil controle, com convulsões de repetição,atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, baixa estatura, cardiopatia congênita(forame oval pérvio), hipotireoidismo,doença do refluxo gastroesofágico e dismorfismos corporais sendo solicitado o medicamento levetiracetam(Keppra®) solução oral 2ml,duas vezes ao dia e fraldas infantis tamanho G (08 unidades por dia,240 unidades ao mês) por tempo indeterminado.

### 2) Considerações teóricas

Microcefalia é uma condição onde a criança nasce com uma circunferência do crânio pequena ou o crânio para de crescer após o parto. O tamanho do crânio é uma medida importante para monitorar o desenvolvimento do cérebro de uma criança. Embora uma condição rara, em nosso país uma incidência maior de microcefalia tem sido observada após infecções pelo vírus da Zika em mulheres grávidas levando a uma série anormalidades cerebrais congênitas e complicações como epilepsia e distúrbios no desenvolvimento das crianças afetadas. Dentre outras causas potenciais da microcefalia registra-se a exposição à substâncias tóxicas(álcool,tabagismo,radiação,mercúrio),agressões pré e perinatais



(hipóxia, isquemia, trauma) alterações genéticas (Sd Down) e desnutrição grave durante a vida fetal.

A microcefalia pode levar a sérios problemas de saúde como um grave déficit intelectual, convulsão, atraso no desenvolvimento da linguagem e na coordenação e movimentos corporais além de déficit no desenvolvimento corporal.

Não há um tratamento específico para a microcefalia, sendo usualmente necessário uma equipe multidisciplinar e terapia de suporte a fim de que com intervenção precoce e programas de estimulação possam auxiliar no desenvolvimento da criança e melhorar sua qualidade de vida.

### 3) Eficácia do medicamento

Princípio Ativo: levetiracetam

Nome comercial: Keppra®

Fabricante: NextPharma

Detentor do Registro: UCB BioPharma S/A

Levetiracetam é um fármaco antiepilético derivado da pirrolidona cujo mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido.

Keppra® está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Keppra® está indicado como terapêutica adjuvante:

- No tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia.
- No tratamento de crises mioclônicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com Epilepsia Mioclônica Juvenil.
- No tratamento de crises tônico-clônicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.



#### 4) Evidências científicas

Em doentes pediátricos (4-16 anos de idade) a eficácia do **levetiracetam** foi estabelecida num estudo duplo cego, placebo controlado, com um tratamento cuja duração foi de 14 semanas e foram incluídos 198 doentes. Neste estudo, os doentes receberam uma dose fixa de **levetiracetam** de 60mg/kg/dia (em duas tomas diárias). 44,6% de doentes tratados com levetiracetam e 19,6% de doentes tratados com placebo apresentaram uma redução de 50% ou mais da linha de base de frequências de aparecimento semanal das crises parciais. Com a continuação do tratamento de longo prazo 11,4% dos doentes não apresentaram quaisquer crises pelo menos nos primeiros 6 meses e 7,2% não apresentaram quaisquer crises pelo menos durante 1 ano.

Em revisão sistemática da Cochrane de 2012 por Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL e Marson AG, o **levetiracetam** foi uma das drogas antiepiléticas novas avaliadas. Houve uma redução significativa na frequência de convulsão com o uso de **levetiracetam** em cada dose analisada comparado com placebo. Os achados ressaltam que **levetiracetam** pode ser efetivo em reduzir as convulsões focais e que pode também ser bem tolerado em adultos e crianças. A revisão alerta para a necessidade de validação sobre possível alteração comportamental em crianças e ainda, que os resultados não são relevantes quanto ao uso do **levetiracetam** em convulsões generalizadas como agente único.

Em revisão da Cochrane por S.Nevitt *et al* de 2017 os autores concluem que os resultados da metanálise validam as diretrizes NICE onde carbamazepina e lamotrigina são opções adequadas de primeira linha para tratamento de indivíduos com convulsão parcial assim como o tratamento com **levetiracetam** seria também adequado. A revisão também suporta o uso de valproato



de sódio como tratamento de primeira linha em indivíduos com convulsão tônico-clônica generalizada e que lamotrigina e **levetiracetam** seriam também alternativas adequadas, particularmente em pacientes grávidas.

## 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Segundo site do Ministério da Saúde:

*Não há tratamento específico para a microcefalia. No entanto, existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento do bebê e da criança, e este acompanhamento é preconizado pelo Sistema Único da Saúde (SUS).*

*Todas as crianças com esta malformação congênita confirmada devem ser inseridas no Programa de Estimulação Precoce, desde o nascimento até os três anos de idade - período em que o cérebro se desenvolve mais rapidamente.*

*A estimulação precoce tem como objetivo maximizar o potencial de cada criança, englobando o crescimento físico e a maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva, que podem ser prejudicados pela microcefalia.*

*Os nascidos com microcefalia recebem a estimulação precoce em serviços de reabilitação distribuídos em todo o país, nos Centros Especializado de Reabilitação (CER), Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF) e Ambulatórios de Seguimento de Recém-Nascidos.*

O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos para o tratamento da epilepsia:

- GABAPENTINA 300 MG (por capsula)



- GABAPENTINA 400 MG (por capsula)
- TOPIRAMATO 25 MG (por comprimido)
- TOPIRAMATO 50 MG (por comprimido)
- TOPIRAMATO 100 MG (por comprimido)
- LAMOTRIGINA 25 MG (por comprimido)
- LAMOTRIGINA 50 MG (por comprimido)
- LAMOTRIGINA 100 MG (por comprimido)
- CLOBAZAM 10 MG (por comprimido)
- CLOBAZAM 20 MG (por comprimido)
- ETOSSUXIMIDA 50 MG/ML (frasco de 120 ml)
- PRIMIDONA 100 MG (comprimido)
- PRIMIDONA 250 MG (comprimido)
- VIGABATRINA 500 MG (comprimido)
- FENOBARBITAL 100MG (comprimido)
- FENOBARBITAL 40MG/ML(solução oral 20 ml)
- ÁCIDO VALPROICO 250MG (cápsula)
- ÁCIDO VALPROICO 50MG/ML (xarope 100 ml)
- ÁCIDO VALPROICO 500 MG (comprimido)

#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

O levetiracetam (Keppra®) é aprovado na ANVISA desde 2015 e indicado:

Como monoterapia para o tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.

Como terapia adjuvante para o tratamento de:

- crises convulsivas parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia;
- crises convulsivas mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil;



- crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

Para bebês e crianças com menos de 20 kg o tratamento deve ser preferencialmente iniciado com solução oral.

Há um registro de aprovação do genérico Levetiracetam pela ANVISA em Outubro de 2016.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Há um relatório (n.36) da CONITEC sobre o uso de levetiracetam no tratamento da epilepsia focal publicado em 2016:

Com base na recomendação da CONITEC, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu **não** incorporar o **levetiracetam** em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O relatório técnico completo de recomendação da CONITEC está disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Levetiracetam\\_EpilepsiaFocal\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Levetiracetam_EpilepsiaFocal_final.pdf)

Diante da epidemia de microcefalia e outras anormalidade congênitas associadas com o vírus Zika no Brasil, que culminou numa demanda pela SES de Pernambuco, e diante dos fatos e dados clínicos apresentados por profissionais médicos da referida Secretaria de Saúde, a CONITEC,



em sua 57ª reunião ordinária, **deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso do medicamento levetiracetam para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia.**

A PORTARIA Nº 38, DE 31 DE AGOSTO DE 2017 torna pública a decisão de incorporar o **levetiracetam** para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS. Segundo relatório (no. 290) da CONITEC sobre o **Levetiracetam** para o tratamento da epilepsia:

Há evidências de eficácia e segurança para embasar a recomendação de incorporação de **levetiracetam** como alternativa de terapia de adição (adjunta) para tratamento de pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) que não responderam à monoterapia com anticonvulsivante de primeira linha conforme previsto no PCDT de epilepsia. A força da recomendação é considerada moderada a forte, para epilepsia parcial, e fraca em epilepsia generalizada, considerando-se a magnitude do benefício e a qualidade geral da evidência em cada situação.

#### **8) Do fornecimento da medicação pelo SUS**

PORTARIA Nº 56, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2017.

Torna pública a decisão de incorporar o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde-SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos ter-





mos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

**Art. 1º Fica incorporado o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.**

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de **cento e oitenta dias**.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta **Portaria entra em vigor na data de sua publicação**.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 232, do dia **05 de dezembro de 2017**, seção 1, pág. 40.

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Na PORTARIA Nº 1.319, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013 que Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia encontram-se os seguintes Fármacos e Esquemas de Administração:

##### **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 20mg/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.

Dose máxima: 750 mg/dia.

Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

**Ácido valpróico:**

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 (máximo de 300mg/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.

## **10) Custo da medicação**



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
KEPPRA (UCB BIOPHARMA) 100 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB 150 ML+ SER 3 ML	R\$ 66,2	0% R\$ 88,80	R\$ 110,53	R\$ 70,4	R\$ 844,8
	<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo				

### 11) Conclusões

O SUS disponibiliza tratamento especializado para pacientes portadores de microcefalia e epilepsia, doenças da paciente em questão.

O levetiracetam é aprovado pela ANVISA e de acordo com a **PORTARIA Nº 56, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2017** está incorporado ao SUS. A portaria estabelece um prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS. Não consta na RENAME 2017. Existem evidências que comprovam a eficácia da droga levetiracetam no tratamento da epilepsia. Existem outros medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da epilepsia, no entanto, diante do quadro clínico da paciente, segundo relatório médico, não houve o controle eficaz das convulsões com outros medicamentos anticonvulsivantes, além do menor potencial de interações medicamentosas com o levetiracetam. O medicamento Keppra® é importado e distribuído por UCB Biopharma S.A localizada em Barueri-SP, há um registro do genérico levetiracetam aprovado em outubro de 2016 pela ANVISA. O custo anual médio do tratamento com o medicamento Keppra é aproximadamente R\$845,00 (oitocentos e quarenta e cinco reais)



A resolução número 10, de 21 de outubro de 1999, estabelece que as fraldas para bebês dentre outros absorventes descartáveis ficam isentos de Registro na ANVISA, porém sujeitos ao regime de vigilância sanitária. A portaria número 1480, de 31 de dezembro de 1990, dispõe sobre as normas e requisitos técnicos a que ficam sujeitos os produtos absorventes higiênicos descartáveis de uso externo incluindo fraldas para bebês. No caso da paciente em questão devido ao grave comprometimento do sistema nervoso central com controle esfinteriano inadequado pela imaturidade do sistema nervoso devido a microcefalia o uso de fraldas torna-se um produto necessário ao bem estar da paciente e importante para a sua saúde. De acordo com a pediatra Ana Estela Fernandes Leite do Departamento Científico de Pediatria Ambulatorial da Sociedade Brasileira de Pediatria: “As fraldas descartáveis representaram um enorme avanço. Ao manterem o bebê mais seco com menor contato com a urina, minimizam efeitos irritantes sobre a pele e diminuem a incidência de doenças decorrentes de contaminação fúngica e bacteriana”. A higiene adequada com trocas de fraldas frequentes a fim de reduzir a exposição da pele à urina e às fezes sob oclusão é importante para evitar reação inflamatória na pele da criança e dermatite de fraldas. Uma decisão do Supremo Tribunal Federal de julho de 2016 estendeu o direito a portadores de deficiência o acesso às fraldas descartáveis. O custo estimado de fraldas infantil tamanho G anual é de aproximadamente R\$4.300,00 (quatro mil e trezentos reais).

## 12) Referências

1. Microcephaly. World Health Organization. [www.who.int.org](http://www.who.int.org). Oct, 2016.



2. Keppra® (levetiracetam). FDA.[www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
3. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.pub2
4. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD011412. DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub2.
5. Relatório CONITEC. Levetiracetam no tratamento da epilepsia focal. Mar, 2016 [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Levetiracetam\\_EpilepsiaFocal\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Levetiracetam_EpilepsiaFocal_final.pdf)
6. Levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina. CONITEC. Novembro/2016.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. KEPPRA, bula de medicamentos. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12203182016&pIdAnexo=3080425](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12203182016&pIdAnexo=3080425).
8. ANVISA registra novo medicamento anticonvulsivante. 10.08.2015. [www.portal.anvisa.gov.br](http://www.portal.anvisa.gov.br).
9. Levetiracetam para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia. Relatório No 289. CONITEC. Julho/2017
10. Levetiracetam para o tratamento da epilepsia. Relatório de Recomendação número 290. CONITEC. Julho, 2017.
11. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Epilepsia. Portaria SAS/MS no.1.319. 25/Nov/2013.





12. Consenso de cuidado com a pele do recém-nascido. SBP.Sociedade Brasileira de Pediatria.[www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br)