

Levetiracetam para o tratamento de  
convulsões em pacientes com  
microcefalia.

Nº 289  
Julho/2017



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	4
2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA .....	5
2.5.	TRATAMENTO RECOMENDADO .....	8
3.	A TECNOLOGIA .....	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	10
4.2.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	16
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	21
5.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	25
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
7.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	26
8.	DECISÃO.....	27
9.	REFERÊNCIAS.....	28



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** LEVETIRACETAM (KEPPRA®)

**Indicação:** CONVULSÕES EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

**Demandante:** Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco

**Contexto:** A infecção decorrente do Zika vírus vem apresentando possíveis complicações nos pacientes acometidos pela doença desde sua chegada ao Brasil. O Zika possui sintomas semelhantes aos outros flavivírus prevalentes no país, sendo transmitido pelo mesmo mosquito (*Aedes aegypti*). A doença tem sido associada ao desenvolvimento de microcefalia e alterações neurológicas em filhos de mulheres que tiveram contato com o vírus durante a gravidez, destacando-se relatos de episódios convulsivos. O SUS fornece medicamentos anticonvulsivantes para outras doenças com sintomas de convulsão, como a epilepsia.

**Pergunta 1:** O levetiracetam, em comparação aos tratamentos anticonvulsivantes disponíveis no SUS, é eficaz, efetivo e seguro no controle de convulsões em pacientes com microcefalia?

**Pergunta 2:** O Levetiracetam, em comparação aos tratamentos anticonvulsivantes disponibilizados pelo SUS, é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de convulsões em pacientes pediátricos com epilepsia?

**Evidências científicas:** Foi elaborado um Parecer Técnico-Científico seguindo as Diretrizes do Ministério da Saúde. Após duas buscas contemplando os desfechos em questão, foram incluídos três estudos, sendo que dois deles comparavam o levetiracetam com carbamazepina e o último com o ácido valpróico. A análise do risco de viés evidenciou estudos com qualidade moderada. A avaliação conjunta dos estudos não demonstrou eficácia ou efetividade superior do levetiracetam em comparação aos anticonvulsivantes já padronizados pelo SUS.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O custo incremental total estimado para o tratamento com levetiracetam na população pediátrica, com peso médio de 10 kg, foi de R\$1.682.535,63 em cinco anos.

**Experiência Internacional:** O levetiracetam foi incorporado como terapia adjuvante pela agência Inglesa e Escocesa. Pela agência do Canadá, existe o uso em primeira linha em algumas províncias ou em situações especiais

**Considerações finais:** Foram realizadas duas buscas para atender ao demandante, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Na primeira, não foi recuperado nenhum estudo e na segunda busca foram recuperados três estudos. Em nenhuma das publicações analisadas foram encontradas evidências da superioridade do Levetiracetam em comparação com a carbamazepina ou o ácido valpróico.

**Deliberação Final:** Os membros da CONITEC, presentes na 57ª reunião ordinária, realizada nos dias 5 e 6 de julho de 2017, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso do medicamento levetiracetam para o tratamento de convulsões em pacientes com microcefalia decorrente de infecção pelo vírus zika. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 271/2017.



## 2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A microcefalia é uma malformação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada: o perímetro cefálico dos recém-nascidos é menor que dois desvios-padrão da média para idade e sexo, podendo levar a alterações cerebrais e problemas no desenvolvimento (WHO, 2014). Dentre os principais sinais e sintomas associados à microcefalia destacam-se cabeça muito pequena, dificuldade de se alimentar, choro alto, convulsões, espasticidade de braços e pernas, atrasos no desenvolvimento e incapacidades gerais (OPAS, 2015).

A microcefalia é um sinal clínico frequente em muitas doenças genéticas raras e pode ser observada em infecções congênitas, tais como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis. Também pode estar relacionado a exposições ambientais da mãe no período pré-natal ou perinatal, destacando-se o consumo de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos teratogênicos, contato com substâncias químicas ou radiação ionizante (VARGAS *et al.*, 2016).

No Brasil, no período de 2010 a 2014, uma média de 156 casos de microcefalia era registrada anualmente, no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Porém, no ano de 2015, até o dia 1º de dezembro, havia 1.247 recém-nascidos registrados no país com essa malformação, sendo que o estado com maior número de registros era Pernambuco, com 646 casos, enquanto a média anual do estado até então - referente ao período de 1999 a 2014 - era de nove casos (VARGAS *et al.*, 2016).

Em 30 de novembro de 2015, 1.248 casos (99,7/100.000 nascidos vivos) de microcefalia, incluindo 7 óbitos, foram relatados em 14 estados do Brasil. Em 2000, a prevalência da microcefalia em recém-nascidos no Brasil foi de 5,5 casos / 100.000 nascidos vivos e em 2010 foi de 5,7 casos / 100.000 nascidos vivos. Estes dados demonstram um aumento de vinte vezes em comparação com a taxa observada em anos anteriores. (WHO, 2015) Até 31 de dezembro de 2016 havia sido notificado, cerca de 10.867 casos de microcefalia. Destes, 3.183 (29,3%) casos permanecem em investigação e 7.684 (70,7%) casos foram investigados e classificados, sendo 2.366 confirmados, 49 prováveis e 5.269 descartados. O aumento de casos de microcefalia foi observado também em outros estados do país (MARINHO *et al.*, 2016).



A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) tem sido associado a complicações neurológicas que incluem microcefalia congênita, síndrome de Guillan-Barré, mielite e meningoencefalite (WHO, 2017). Esse fenômeno acontece devido ao vírus ter afinidade por células neurais, particularmente as que estão em desenvolvimento. Estudos em animais e seres humanos mostraram que a infecção da mãe pode causar problemas na placenta, diminuindo a proliferação e diferenciação dos neurônios e conseqüentemente o crescimento do cérebro (COSTELLO *et al.*, 2016).

O ZIKV é um arbovírus, ou seja, vírus que são transmitidos pela picada de artrópodes hematófagos com parte do seu ciclo ocorrendo nos insetos. As arboviroses são importantes devido a sua rápida propagação em regiões tropicais, onde se observam mudanças climáticas bruscas tornando-as infecções endêmicas.

Esse microrganismo foi identificado pela primeira vez em 1947 em macacos Rhesus que habitavam a floresta de Uganda. Ao longo dos anos foi identificado nas ilhas Yap, na Micronésia (2007), na polinésia Francesa (2012 e 2014), Chile e Brasil em 2015 (DUFFY *et al.*, 2009; HEANG *et al.*, 2012). Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) o Brasil e todos os demais países da América Latina são reportados como lugares com grande probabilidade de se infectar pela picada do mosquito transmissor (CDC, 2017).

## **2.2. Formas de transmissão**

As formas de transmissão do ZIKV são: picada do mosquito infectado, da mãe para os bebês durante a gestação e pela relação sexual. No primeiro caso, os mosquitos picam agressivamente durante o dia, mas também podem picar à noite. O ZIKV pode ser transmitido pela relação sexual, mesmo que a pessoa infectada não apresenta os sintomas característicos da doença. Os estudos mostram que esse flavivírus pode permanecer no sêmen por mais tempo do que em outros fluidos corporais, inclusive os fluidos vaginais, urinários e sanguíneos. Uma mulher grávida pode transmitir o ZIKV para o bebê durante a gestação ou próximo ao momento do parto. Ainda estão sendo investigadas formas de transmissão como: aleitamento materno, transfusão de sangue e via profissionais de saúde que atendem doentes infectados nas instituições clínicas (CDC, 2017).





### **2.3. Sintomas da doença**

As manifestações clínicas das pessoas que contraem o vírus são assintomáticas em 80% dos casos. Quando sintomáticos podem ocorrer sintomas tais como febre baixa (37,5 a 38,5°C), conjuntivite não purulenta, dor de cabeça, artralgias mais frequentemente nas mãos e pés, fadiga ou mialgia, astenia, rash maculopapular e com menor frequência, dor retro-orbital, dor abdominal e aftas. Para o tratamento desses sintomas menores, e após diagnóstico confirmado, são geralmente prescritos analgésicos, anti-inflamatórios e relaxantes musculares. Todavia, estudos têm abordado uma relação entre a infecção pelo ZIKV e o desenvolvimento de alterações neurológicas, tais como a microcefalia e episódios convulsivos (CUNHA *et al.*, 2016).

### **2.4. Alterações neurológicas decorrentes da microcefalia**

Os estudos que investigaram as alterações neurológicas causadas pelo vírus Zika tiveram início no Brasil a partir de 2014, e foram conduzidos nos casos que ocorreram na cidade de Pernambuco (VARGAS *et al.*, 2016). Independente da causa da microcefalia é importante analisar os sintomas neurológicos que impactam na qualidade de vida das crianças. A microcefalia é uma condição clínica que apresenta diversos sintomas neurológicos e um deles é a convulsão. A criança com microcefalia poderá apresentar deficiência intelectual, retardo nas funções cognitivas, distorções faciais, dificuldades de coordenação e equilíbrio, hiperatividade, epilepsia, entre outros (CDC, 2017).

Os episódios convulsivos são caracterizados por excitabilidade das células neuronais de forma contínua e recrutando um grande número de neurônios ao mesmo tempo. Pode acontecer apenas um ou mais episódios e serem desencadeados por alguma situação específica ou terem causa indeterminada (FISHER *et al.*, 2014).

#### **2.4.1. Episódios Convulsivos**

A convulsão é o sintoma mais característico da doença denominada epilepsia que também possui diversas subclassificações. Conforme a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a epilepsia é uma doença cerebral definida pela apresentação de uma das seguintes condições: 1- pelo menos dois episódios convulsivos espontâneos ocorrendo em período superior a 24 horas; 2- um episódio convulsivo não provocado e a probabilidade de outro



ataque similar com um risco de recorrência de pelo menos 60%, em um período de até 10 anos; 3- diagnóstico positivo para síndrome epiléptica. A epilepsia pode ser considerada curada em indivíduos que apresentam o subtipo relacionado à idade, que estiverem livres de episódios convulsivos por 10 anos ou sem medicações por pelo menos 5 anos (FISHER *et al.*, 2014).

As crianças com microcefalia são mais propensas a apresentar epilepsia, particularmente de difícil tratamento. Certas síndromes de microcefalia estão associadas a uma prevalência maior de epilepsia (ASHWALL *et al.*, 2009).

### **2.5. Tratamento recomendado**

Não há tratamento específico para microcefalia. Lactentes com microcefalia mostrando atraso no desenvolvimento podem se beneficiar de programas de intervenção precoce ou de desenvolvimento físico e ocupacional, bem como de programas interdisciplinares (OPAS, 2015).

## **3. A TECNOLOGIA**

O Levetiracetam (LEV) ou Keppra<sup>®</sup>, produzido pela UCB Pharma SA (Bruxelas, Bélgica), é um anticonvulsivante utilizado principalmente em pacientes com epilepsia, na forma de monoterapia ou como terapia adjuvante.

O mecanismo de ação desse medicamento não está completamente elucidado, mas acredita-se que promova a redução das correntes de cálcio tipo N e pela diminuição da liberação deste íon das reservas intraneuronais. Devido à incerteza do mecanismo, estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o levetiracetam se ligue aos receptores do tecido cerebral e diminua a liberação dos neurotransmissores e conseqüentemente a continuação do potencial de ação. A descontinuação do potencial de ação reduziria as crises convulsivas (EMA, 2017).

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** Levetiracetam

**Nome comercial:** Keppra<sup>®</sup>

**Fabricante:** UCB Pharma SA



**Indicação aprovada na Anvisa:** Está indicado como monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia. Também pode ser usado como terapia adjuvante em crises convulsivas parciais em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos com epilepsia. Em crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças a partir de 12 anos e em crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos e adolescentes. Também indicada para crianças a partir de 6 anos de idade com diagnóstico de epilepsia idiopática generalizada.

**Indicação proposta pelo demandante:** Os neurologistas pediátricos do estado de Pernambuco estão utilizando em pacientes com microcefalia, devido a síndrome da infecção congênita pelo Zika vírus, com sintomas convulsivos para tratar pacientes que falharam em outros anticonvulsivantes presentes no rol de medicamentos do SUS.

**Posologia e Forma de Administração:** O levetiracetam é utilizado em monoterapia na dose inicial recomendada de 250mg duas vezes por dia, a qual poderá ser aumentada até 500mg após duas semanas caso o paciente ainda não tenha apresentado melhora do quadro convulsivo. Quando esse medicamento for utilizado em associação, a dose inicial nos doentes acima de doze anos de idade e peso superior a 50 kg deve ser de 500 mg duas vezes por dia. Recomenda-se a solução oral, no início do tratamento, em crianças com menos de seis anos de idade ou com peso inferior a 25 kg. Nos bebês de um a seis meses, a dose inicial da solução oral é de 10 mg/kg duas vezes ao dia (ANVISA, 2017a).

#### Preço da tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
100 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB 150 ML+ SER 3 ML	-	321,06

\*Preço apresentado pelo demandante. \*\* PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.



**Eventos adversos:** Reações mais comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): astenia, sonolência, fadiga, dor de cabeça. Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), anorexia\* (o risco maior quando administrado em associação com topiramado), aumento de peso, depressão, hostilidade, agressividade, insônia, nervosismo, irritabilidade, distúrbios de personalidade, pensamentos anormais, instabilidade emocional/alterações no humor, agitação, convulsão, desordem do equilíbrio, tontura, tremor, amnésia (perda de memória), falha da memória, coordenação anormal/ataxia (impedimento dos movimentos coordenados), distúrbio de atenção (perda da concentração), hipercinesia (hiperatividade), vertigem, diplopia (visão dupla), visão borrada, mialgia, infecção, nasofaringite, injúria, tosse, dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômito, náusea, rash, eczema, prurido.

#### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

**Demandante:** Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE)

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO (SES-PE) sobre eficácia, efetividade, segurança e impacto orçamentário do LEVETIRACETAM, para TRATAMENTO DE CONVULSÃO DECORRENTE DE MICROCEFALIA POR SÍNDROME DA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO ZIKA VÍRUS, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com microcefalia que manifestara convulsões
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Levetiracetam
<b>Comparação</b>	Anticonvulsivantes disponibilizados pelo SUS
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Redução de convulsões, tempo livre de convulsões, descontinuidade do tratamento e reações adversas
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas, Ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)



**Pergunta 1 :** O uso do LEVETIRACETAM é eficaz, efetivo e seguro em pacientes pediátricos com convulsões decorrente de microcefalia por síndrome da infecção congênita pelo Zika vírus quando comparado aos tratamentos disponíveis no SUS?

#### 4.1. Estratégia de busca e critérios de inclusão

A partir da pergunta estruturante, realizou-se uma busca na literatura utilizando as bases de dados Medline (Pubmed), EMBASE, The Cochrane Library, LILACS e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). A busca foi conduzida em março de 2017, utilizando-se os descritores apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2.** Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	Search (((((((("Zika Virus"[Mesh]) OR "Zika Virus Infection"[Mesh]) OR Zika Virus[Text Word]) OR Zika Virus Infection[Text Word]) OR Virus Infection, Zika[Text Word]) OR Zika Virus Disease[Text Word]) OR convulsion[Text Word]) OR "Microcephaly"[Mesh]) OR Microcephaly[Text Word]) OR Congenital Microcephalies, Severe[Text Word])) AND (((levetiracetam[Text Word]) OR Keppra[Text Word]))	16
EMBASE	#1 'zika virus'/exp OR 'zika virus infection' OR 'zika virus' OR 'zika virus disease' OR 'convulsion'/exp OR 'convulsion' OR 'electroconvulsion' OR 'convulsive reaction' OR 'convulsive disorder' OR 'convulsive action' OR 'convulsions' OR 'microcephaly'/exp OR 'microcephaly' OR 'microcephalia' OR 'microcephalus' OR 'microencephaly' #2 'levetiracetam'/exp OR 'levetiracetam' OR 'keppra' #1 AND #2	336
	#1"Zika virus" (Word variations have been searched) #2 MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees #3 convulsions (Word variations have been searched) #4	



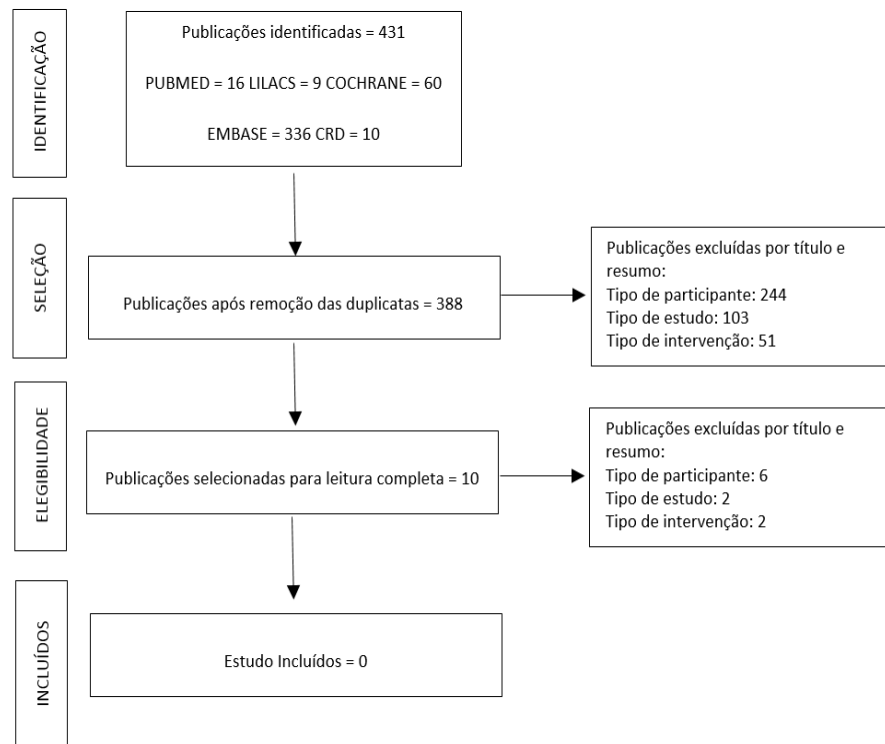
The Cochrane Library	MeSH descriptor: [Microcephaly] explode all trees #5 Severe Congenital Microcephaly (Word variations have been searched) #6 zika virus infection (Word variations have been searched) #7 {or #1-#6} #8 "levetiracetam" (Word variations have been searched) #9 "Keppra" (Word variations have been searched) #10 #8 or #9 #11 #7 and #10	60
LILACS	((("ZIKA") or "ZIKA FEVER") or "ZIKA FEVER VIRUS") or "CONVULSION") or "MICROCEPHALY" [Palavras] and ("LEVETIRACETAM") or "KEPPRA" [Palavras]	9
Centre for Reviews and Dissemination	(microcephaly) OR (convulsion) AND (levetiracetam)	10
Total de Estudos		431

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- Tipos de estudos: Revisões Sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos).
- Participantes: Pacientes pediátricos com microcefalia
- Desfechos: Redução de convulsões, tempo livre de convulsões, adesão ao tratamento e reações adversas.

#### **4.1.1. Seleção dos estudos**

Foram recuperadas 431 publicações nas bases de dados. Após excluir 43 duplicatas, restaram 388 publicações para as fases 1 (título) e 2 (resumo). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram na fase 3 (leitura completa), dez estudos. Após a leitura completa, não foi possível selecionar nenhum estudo (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

**TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes pediátricos com epilepsia
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Levetiracetam
<b>Comparação</b>	Anticonvulsivantes disponibilizados pelo SUS
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Redução de convulsões, tempo livre de convulsões, descontinuidade do tratamento e reações adversas
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões Sistemáticas, Ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

**Pergunta 2 :** O uso do LEVETIRACETAM é eficaz, efetivo e seguro em pacientes pediátricos com epilepsia quando comparado aos tratamentos disponíveis no SUS?

A partir da pergunta estruturante, realizou-se uma busca na literatura utilizando as bases de dados Medline (Pubmed), EMBASE, The Cochrane Library e LILACS. A busca foi conduzida em março de 2017, utilizando-se os descritores apresentados no Quadro 4.



**Quadro 4.** Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados.

Base de Dados	Estratégia de Busca Data = 11/04/2017	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((((((((("Epilepsy"[Mesh] OR Epilepsy[Text Word]OR Seizures"[Mesh] OR seizure disorder[Text Word] OR convulsion[Text Word]) OR "Microcephaly"[Mesh]) OR Microcephaly[Text Word]) OR (ongenital Microcephalies, Severe[Text Word])))))) OR "Pediatrics"[Mesh])) OR Pediatrics[Text Word]))) AND (((((((levetiracetam[Text Word] OR keppra[Text Word]))) AND (((((((((((((((((((Tegretol[Text Word] OR Carbamazepine"[Mesh] OR "Phenobarbital"[Mesh] OR Luminal[Text Word] OR Gardenal[Text Word] OR "Phenytoin"[Mesh] OR Dilantin[Text Word] OR "gabapentin" [Supplementary Concept] OR Neurontin[Text Word] OR "topiramate" [Supplementary Concept] OR Topamax[Text Word] OR "lamotrigine" [Supplementary Concept] OR Lamictal[Text Word] OR "Vigabatrin"[Mesh] OR Sabril[Text Word] OR "Valproic acid"[Mesh] OR Depakene[Text Word] OR Depakote[Text Word] OR Ethosuximide"[Mesh] OR Zarontin[Text Word])))))) NOT (((("Adult"[Mesh] OR Adult[Text Word] OR Adults[Text Word])	184
EMBASE	#1 'epilepsy'/exp OR 'seizure'/exp OR 'epilepsy' OR 'convulsion'/exp OR 'convulsion' OR 'microcephaly'/exp OR 'microcephaly' OR 'microcephalia' OR 'microcephalus' OR 'microencephaly' OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatrics' AND #2 'levetiracetam'/exp OR 'keppra' #3 'carbamazepine'/exp OR 'tegretol' OR 'phenobarbital'/exp OR 'luminal (drug)' OR 'gardenal' OR 'phenytoin'/exp OR 'dilantin' OR 'gabapentin'/exp OR 'neurontin' OR 'topiramate'/exp OR 'topamax' OR 'lamotrigine'/exp OR 'lamictal' OR 'vigabatrin'/exp OR 'sabril' OR 'valproic acid'/exp OR 'depakene' OR 'depakote' OR 'ethosuximide'/exp OR 'zarontin' #4 'adult'/exp OR 'grown-ups' OR 'grownup' OR 'grownups' OR 'experimental animal'/exp OR 'animal, laboratory' OR 'animals, laboratory' OR 'experimental animals' OR 'laboratory animal' OR 'laboratory animals' OR 'in vivo' OR 'case report' OR 'case control study'/exp OR 'pharmacokinetics'/exp OR 'body drug relation' OR 'pharmacogenetics'/exp OR 'genetics, pharmaco' #1 AND #2 AND #3 NOT #4	524
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees OR #2 "epilepsy" (Word variations have been searched) OR #3 "epilepsy"(Word variations have been searched) OR #4 MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees OR #5 "seizure" (Word variations have been searched) OR #6 "convulsion" (Word variations have been searched) OR #7 MeSH descriptor: [Microcephaly] explode all trees OR #8 Microcephaly, Severe Congenital (Word variations have been searched) OR #9 MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees OR #10 {or #2-#9} AND #11 levetiracetam (Word variations have been searched) OR #12 Keppra (Word variations have been searched) OR #13 #11 OR #12 OR #14 MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees OR #15 Carbamazepine Acetate (Word variations have been searched) OR #16 Carbamazepine Hydrochloride (Word variations have been searched) OR #17 Carbamazepine Sulfate(Word variations have been searched) OR #18 Carbamazepine Phosphate (Word variations have been searched) OR #19 tegretol (Word variations have been searched) OR #20 fenobarbital (Word	78





	variations have been searched) OR #21 "Luminal" (Word variations have been searched) OR #22 MeSH descriptor: [Phenytoin] explode all trees OR #23 "Dilantin"(Word variations have been searched) OR #24 "gabapentin" (Word variations have been searched) OR #25 "Neurontin" (Word variations have been searched) OR #26 "topiramate" (Word variations have been searched) OR #27 "Topamax" (Word variations have been searched) OR #28 llamotrigine" (Word variations have been searched) OR #29 "lamictal" (Word variations have been searched) OR #30 "vigabatrin" (Word variations have been searched) OR #31 "sabril" (Word variations have been searched) OR #32 "valproic acid" (Word variations have been searched) OR #33 "Depakene" Word variations have been searched) OR #34 "Depakote" (Word variations have been searched) OR #35 Ethosuximide (Word variations have been searched) OR#36 Zarontin (Word variations have been searched) OR #37 {or #14-#36} #38 "adult" (Word variations have been searched) #39 #10 and #13 and #37 not #38	
LILACS	(( (( ( ( "EPILEPSY" ) or "SEIZURES" or "SEIZURES, CONVULSIVE" ) or "SEIZURE DISORDER" ) or "CONVULSION" ) or "MICROCEPHALY" ) or "MICROCEPHALIES" ) or "PEDIATRICS" [Palavras] and ( "LEVETIRACETAM" ) or "KEPPRA" [Palavras] and ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( ( "TEGRETOL" ) or "CARBAMAZEPINE" ) or "PHENOBARBITAL" ) or "LUMINAL" ) or "GARDENAL" ) or "PHENYTOIN" ) or "DILANTIN" ) or "GABAPENTIN" ) or "NEURONTIN" ) or "TOPIRAMATE" ) or "TOPAMAX" ) or "LAMOTRIGINE" ) or "LAMICTAL" ) or "VIGABATRIN" ) or "VALPROIC ACID" ) or "DEPAKENE" ) or "ETHOSUXIMIDE" [Palavras]	10
Total de Estudos		793

Foram considerados elegíveis os estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Tipos de estudos: ECR e estudos observacionais.
- Participantes: Pacientes pediátricos com epilepsia
- Desfechos: Redução de convulsões, tempo livre de convulsões, adesão ao tratamento e reações adversas



#### 4.1.2. Seleção dos estudos

Foram recuperadas 793 publicações. Após a remoção de 55 duplicatas permaneceram 738 para as fases 1 (título) e 2 (resumo). Posteriormente, foram aplicados os critérios de elegibilidade para a fase 3 (leitura completa), restando 16 estudos. Após leitura completa, foram selecionados três estudos para a análise (Figura 2).

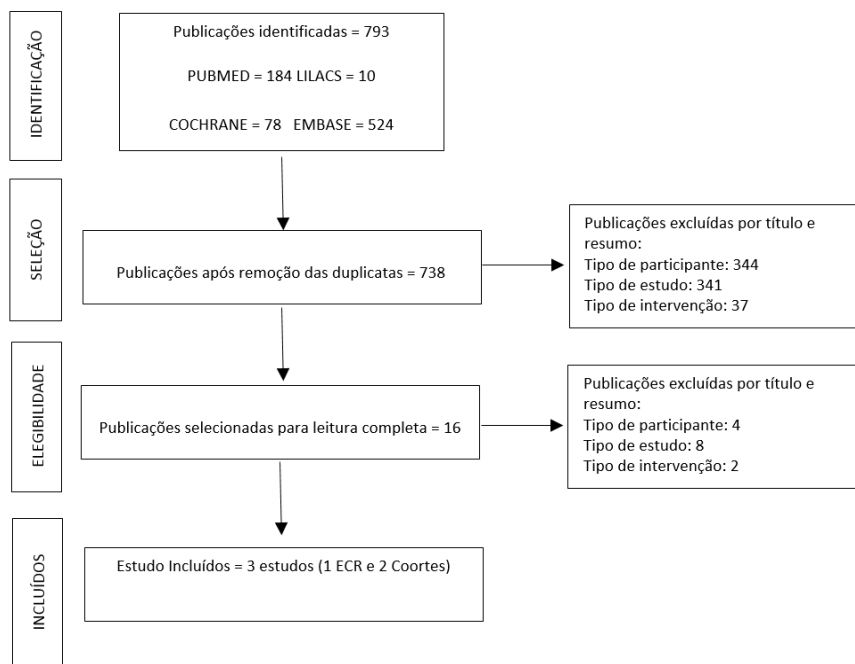


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC.

#### 4.2. Evidência Clínica

##### Estudo

Jung *et al* (2015)

**1º lugar:** Os autores realizaram um ECR multicêntrico em 132 crianças por intenção de tratar (ITT) mas apenas 81 crianças completaram a pesquisa, sendo a maioria com idade entre sete a dez anos, com 48,87% (n=41) em uso de LEV e 40% (n=40) em uso de carbamazepina (CBZ). Para tanto, dos oito subtipos de epilepsia encontrados no estudo, 57,89% (n=33) dos pacientes



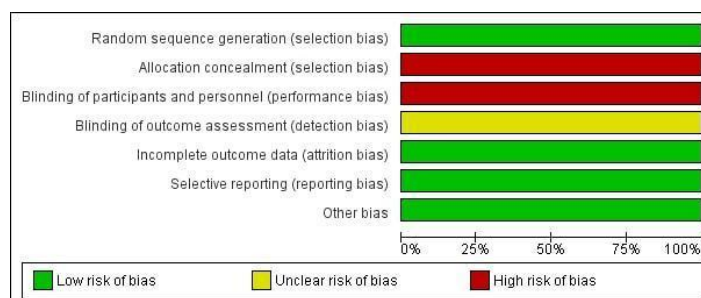
que utilizaram LEV apresentavam epilepsia focal não específica enquanto 48,45% (n=31) estavam em uso de CBZ.

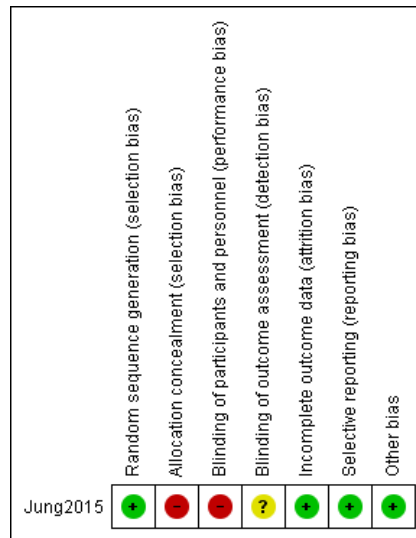
## Resultado

Os autores consideraram como parâmetros de eficácia e tolerabilidade para a população ITT, pacientes que tomaram pelo menos uma vez o medicamento durante o seguimento, esses critérios não foram elucidados pelos pesquisadores. Sendo assim, a média de episódios convulsivos evoluiu de 3,50 para 0,15 em pacientes que utilizavam CBZ (n=64), evidenciando uma redução de 97,1%. Em relação ao LEV (n=57) observou-se uma média inicial de 3,12 crises que reduziram para 0,09, resultando em uma diminuição de 95,7%, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 0.686$ ). A utilização da CBZ mostrou-se eficaz em reduzir completamente as crises convulsivas em 57,8% (n=23) dos pacientes, fato observado em 66,7% (n=26) dos que utilizaram LEV, ( $p = 0.317$ ) para o total de 81 pacientes analisados. No que se refere à adesão, 34,4% (n=14) dos pacientes que utilizaram CBZ descontinuaram o tratamento devido provavelmente a taxa de 46,9% (n=18) de reações adversas observadas, em especial dores de cabeça, *rash* e sonolência. Para o grupo do LEV, a taxa de descontinuação foi de 26,3 % (n=10) e de reações adversas foi de 33,3% (n=13) em especial relacionados à ansiedade. Para os efeitos psicológicos medidos por meio de comportamentos escolares ( $p=0.111$ ), sentimentos internalizados ( $p=0.488$ ) e competências sociais ( $p=0.644$ ), não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Apenas para o inventário de depressão em crianças, a CBZ demonstrou um melhor resultado comparada ao LEV ( $p=0.027$ ). Para os resultados encontrados sobre reações adversas e adesão, foram considerados 81 indivíduos.

## Risco de Viés

O ECR incluído no PTC apresentou uma qualidade metodológica moderada, conforme a **Figura 3**, de risco de viés de colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2011).





**Figura 3** – Gráfico de Risco de Viés da Colaboração Cochrane

## Estudo

Xiao *et al* (2014)

**2º lugar-** Nesse estudo foi realizada uma coorte retrospectiva de prontunários de 56 crianças, diagnosticadas com epilepsia benigna de picos centro-temporais (BECT), que mantiveram a monoterapia com LEV (n=33) e ácido valpróico (VPA) (n=23).

## Resultados

Os resultados demonstraram que 57,6% (n=19) das crianças em uso de LEV obtiveram redução de 100% das crises convulsivas em seis meses, 81% (n=27) em 12 meses, alcançando a totalidade após 18 meses. Para o grupo de crianças em uso de VPA 60,9% (14) apresentaram redução de 100% das crises convulsivas em 6 meses, 73,9% (n=17) em 12 meses e a totalidade após 18 meses. A comparação entre os grupos e em relação ao tempo (6 meses, 12 meses e 18 meses) não demonstrou diferenças estatisticamente significativas (p=0.97, p=0.52 e p=1.0 respectivamente). Em relação a reações adversas, 18,2% (n=6) das crianças em uso de LEV reportaram tonturas e sonolência transitória nos primeiros dias de tratamento, 5,4% (2) irritabilidade e 2,7% (n=1) perda moderada de cabelos. Em relação ao VPA, 17,4% (n=4) das crianças relataram sonolência e 4,3% (n=1) ganho de peso moderado. Os autores não compararam os grupos em relação às reações adversas.

## Risco de Viés



O estudo não obteve escore máximo de 9 estrelas pela escala *Newcastle-Ottawa* para avaliação de estudos de coorte, sendo pontuado com 8 estrelas e considerado com uma boa qualidade metodológica (WELLS *et al.*, 2005).

### **Estudo**

Perry *et al* (2008)

**3º lugar** – Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, realizado com prontuários do Centro Infantil de *Emory*, conduzido por Perry *et al* (2008), incluiu 86 pacientes, sendo 66 em uso de LEV e 20 em uso de CBZ. As crianças foram diagnosticadas principalmente com epilepsia criptogênica sendo 59% (n=39) do grupo do LEV e 65% (n=13) do grupo da CBZ.

### **Resultados**

Os resultados mostraram que 73% (n=48) dos indivíduos que utilizaram LEV ficaram livres de episódios convulsivos em 6 meses, 45% (n=25) em 12 meses e 32% (n=8) em 24 meses. Em relação ao grupo da CBZ foi observado 65% (n=13) em 6 meses, 39% (n=7) em 12 meses e 27% (n=3) em 24 meses. A comparação entre os tratamentos não mostrou diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos tempos analisados ( $p = 0.58$ ;  $p = 1.0$  e  $p = 1.0$  respectivamente). As reações adversas foram relatadas por 45% das crianças que usaram LEV, em especial mudanças de comportamento e irritabilidade, sendo que 70% das que utilizaram CBZ queixaram mais de sonolência.

### **Risco de Viés**

O estudo não obteve escore máximo de 9 estrlas pela escala *Newcastle-Ottawa* para avaliação de estudos de coorte, sendo pontuado com 8 estrelas e considerado com uma boa qualidade metodológica (WELLS *et al.*, 2005).



**Quadro 5** - Características gerais dos estudos incluídos.

Características	Estudos		
	Jung <i>et al</i> (2015)	Xiao <i>et al</i> (2014)	Perry <i>et al</i> (2008)
<b>País de realização</b>	Coréia do sul (multicêntrico)	China	Estados Unidos
<b>Desenho</b>	Ensaio Clínico Randomizado	Coorte Retrospectivo	Coorte Retrospectivo
<b>População</b>	132 crianças (ITT) (Com uma variação de 4-16 anos e 58% meninos)	56 crianças (Média de 8 anos com 66% meninos)	86 crianças (Com uma variação de 2- 9 anos e 60% meninos)
<b>Intervenção e Comparadores</b>	LEV (n=57) CBZ (n=64)	LEV (n=33) VPA (n=23)	LEV (n=66) CBZ (n=20)
<b>Financiador</b>	Ministério de Alimentos e Segurança de Medicamentos - Coreia do Sul	Fundação Nacional de Ciência Natural - CHINA	UCB Pharma
<b>Tempo de Seguimento</b>	13 meses	18 meses	24 meses

**Tabela 3.** Principais resultados encontrados no estudo.

ESTUDO	DESENHO	PACIENTE	DESFECHO	COMPARADOR E DOSE	RESULTADO
<i>Jung et al (2015)</i>	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	<i>132 crianças (ITT)- variação de 4-16 anos / 58% meninos</i>	<i>Media de redução dos episódios convulsivos</i>	<i>LEV CBZ</i>	<i>95,7% - LEV 97,1% - CBZ</i>
Xiao et al (2014)	Estudo de coorte retrospectivo	56 crianças (media de 8 anos com 66% meninos)	Redução 100% das crises convulsivas	LEV VPA	100% - LEV 100% VPA
<i>Perry el al (2008)</i>	<i>Estudo de coorte retrospectivo</i>	<i>86 crianças (variação de 2- 9 anos – 60% meninos)</i>	<i>Redução 100% das crises convulsivas</i>	<i>LEV CBZ</i>	<i>32% - LEV 27% - CBZ</i>

Levetiracetam (LEV), carbamazepina (CBZ), ácido valpróico (VPA)



### 4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário apresentada tem por objetivo avaliar as implicações financeiras (diferenças entre os gastos atuais, chamado de “Cenário Atual”, e gastos futuros a partir de 2018, chamado de “Cenário Incorporação”) da incorporação de Levetiracetam no planejamento de gastos da União, utilizando uma abordagem de crescimento estimado de relatos de casos de microcefalia advindos de boletins epidemiológicos. Considerando esse cenário e comparando com o medicamento Carbamazepina, já disponível pelo SUS e com eficácia similar nessa população, é possível extrapolar os dados em longo prazo.

**Quadro 9** - Preço dos medicamentos anticonvulsivantes usados para compor o *Market Share*.

Medicamento	Laboratório	Produto	Apresentação	Preço do Medicamento
LEVETIRACETAM	UCB BIOPHARMA S.A.	KEPPRA	100 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB 150 ML+ SER 3 ML	R\$53,44*
CARBAMAZEPINA	-	CARBAMAZEPINA	CARBAMAZEPI NA, 20 MG/ML, SUSPENSÃO ORAL X 100ml	R\$7,6000**
CARBAMAZEPINA	-	CARBAMAZEPINA	CARBAMAZEPI NA, 20 MG/ML, SUSPENSÃO ORAL X 100ml	R\$3,9891**
CARBAMAZEPINA	-	CARBAMAZEPINA	CARBAMAZEPI NA, 20 MG/ML, SUSPENSÃO ORAL X 100ml	R\$5,8732**
Média de Preço da Carbamazepina pelo BPS				R\$5,8207

\*PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 0%)

\*\*BPS = Banco de Preços em Saúde – Ministério da Saúde - Dados Agrupados



### 3.1 Market Share

Considerando os registros de preço CMED do PMVG com 0% de ICMS para as duas tecnologias e tendo em vista que entre novembro de 2015 a 14 de janeiro de 2017 foram confirmados 2.837 casos de microcefalia ligadas ao ZIKV (até o presente momento 471 casos foram imputados apenas para o ano de 2017), permanecem sobre monitoramento 4.020 casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b). Foi projetado um cenário de 20% de confirmação dos casos sobre monitoramento, totalizando 1275 casos para 2017. Além disso, estimou-se uma taxa de crescimento também de 20% nos anos subsequentes (**Quadro 10**).

**Quadro 10-** Número de pacientes com microcefalia projetados para 2017 e para os próximos 5 anos.

Pacientes com Microcefalia							
Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Pacientes	2.366*	1275	1530	1836	2203	2.643	3.172

\*Informe Epidemiológico nº57, Ministério de Saúde 2017.

A população elegível foi calculada hipoteticamente, com uma prevalência de 70% de crianças com crises convulsivas entre a população com microcefalia (**Quadro 11**).

O custo inicial do LEV assumindo o tratamento para uma criança com média de 10 kg e uma dose de 10mg/kg em duas tomadas por dia com uma apresentação de 100mg/ml (frasco de 150ml) (ANVISA, 2017a), seriam gastos R\$38,4768. Segundo a bula dos fabricantes a CBZ deve ser administrada duas vezes por dia com 10mg/kg, considerando-se uma criança de 10 kg, com uma apresentação de 20mg/ml e frasco de 100ml (ANVISA, 2017b), entre os fabricantes relacionados no BPS obteve-se uma média ponderada de R\$5,8207 e seriam gastos R\$20,88 no tratamento mensal (**Quadro 12**). Tomando esses valores em cinco anos o gasto incremental seria de R\$1.682.535,63 e no primeiro ano seria de R\$226.154,07 (**Quadro 13**).





**Quadro 11-** Estimativas da população elegível.

<b>Estimativa da população elegível</b>					
<b>Ano</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>
<b>Pacientes</b>	1.530	1.836	2.203	2.643	3.172
<b>% com episódios de convulsão</b>	70%	70%	70%	70%	70%
<b>Pacientes com convulsão</b>	1071	1285	1542	1850	2220

**Quadro 12 –** Custo mensal dos dois tratamentos pelos regimes posológicos.

<b>Levetiracetam apresentação de 100mg/ml com frasco de 150ml</b>
Dose por quilo: $10\text{kg} \times 10\text{mg} = 100\text{mg}/\text{dia}$
Dose diária: $100\text{mg} \times 2 \text{ doses} = 200\text{mg}/\text{dia}$ (2ml/dia)
Quantidades de ml gastos mensais: $2\text{ml} \times 30 \text{ dias} = 60\text{ml}/\text{mês}$
Custo do Levetiracetam por ml: $\text{R}\$53,44/100\text{ml} = \text{R}\$0,5344$
Custo total do Levetiracetam: $60\text{ml} \times \text{R}\$0,5344 = \text{R}\$32,064$
Perdas com a administração: $\text{R}\$32,064 + 20\% = \text{R}\$ 38,4768$
Custo mensal do tratamento: $\text{R}\$38,4768$
<b>Carbamazepina apresentação de 20mg/ml com frasco de 100ml</b>
Dose por quilo: $10\text{kg} \times 10\text{mg} = 100\text{mg}/\text{dia}$
Dose diária: $100\text{mg} \times 2 \text{ doses} = 200\text{mg}/\text{dia}$ (10ml/dia);



Quantidades de ml gastos mensais: 10ml x 30 dias = 300ml/mês

Custo da Carbamazepina por ml: R\$5,8207/100ml = R\$0,058

Custo total da Carbamazepina: 300ml x R\$0,058 = R\$17,40

Perdas com a administração: R\$17,40 + 20% = R\$20,88

Custo mensal do tratamento: R\$20,88

**Custo Incremental Mensal - CIM**

CIM: Custo do Levetiracetam - Custo da Carbamazepina: R\$38,4768 - R\$20,88 = R\$17,5968

**Quadro 13** - Cenário projetado: Custo anual de tratamento com levetiracetam e carbamazepina.

ANO	Preço Levetiracetam (R\$)	Preço Carbamazepina(R\$)	Incremental (R\$)
2018	R\$494.503,83	R\$268.349,76	R\$226.154,07
2019	R\$593.312,26	R\$321.969,60	R\$271.342,66
2020	R\$711.974,71	R\$386.363,52	R\$325.611,19
2021	R\$854.184,96	R\$463.536,00	R\$390.648,96
2022	R\$1.025.021,95	R\$556.243,20	R\$468.778,75
TOTAL	R\$3.678.997,71	R\$1.996.462,08	R\$1.682.535,63



## 5. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Segundo o *guideline* CG137 do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para o diagnóstico e manejo da epilepsia, publicada em janeiro de 2012 e atualizado em fevereiro de 2016, foi indicado o uso do levetiracetam de forma adjuvante com Oxcarbazepina, Lamotrigina ou ainda com VAL na convulsão do tipo tônico-clônica generalizada, mas não foi considerado em primeira linha. Na convulsão de ausência o LEV é considerado como terceira linha de cuidado. Na crise mioclônica o LEV é recomendado como primeira linha ou adjuvante, bem como na epilepsia focal. No entanto, não foram encontrados *guidelines* nas agências do sistema de saúde inglês para tratar convulsões em microcefalia. Ressalta-se que para o tratamento em primeira linha de crianças, jovens e adultos, com diagnóstico recente de epilepsia, o LEV não foi considerado custo-efetivo em relação aos anticonvulsivantes CBZ, lamotrigina e oxcarbazepina (NICE, 2017).

Segundo a agência *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), o LEV é usado em alguns centros de tratamento do Canadá para diversos tipos de crises convulsivas como: parciais (crianças e adultos); crises generalizadas; tônico-clônicas; mioclônicas; mas não indicado para tratamento das crises de ausências. O uso desse medicamento em primeira linha é relatado nas províncias de *Alberta e Saskatchewan*. Entretanto, em outros territórios sua utilização em primeira linha pode ser considerada somente em situações atípicas ou condições de caráter especial, como em crianças submetidas a cirurgias cardíacas e/ou transplantes. Adicionalmente, a CADTH apresentou duas publicações mostrando que a custo-efetividade do LEV não é clara quando comparado a CBZ e lamotrigina, e que o número de estudos que comparam o LEV aos demais anticonvulsivantes são escassos, não sendo recomendada a sua prescrição. Por fim, a CADTH relata a similaridade do LEV comparado a CBZ e a lamotrigina, quando a sua eficácia. Não foi localizado nenhum *guideline* desta agência no cenário de tratamento de convulsões em crianças com microcefalia (CADTH, 2017a; CADTH, 2017b; CADTH, 2017c).

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) sugeriu a incorporação do LEV em dezembro 2010, como terapia adjuvante em convulsões de início parcial com ou sem generalização secundária, em crianças e lactantes de um mês de idade até 4 anos com epilepsia, porém não foram encontradas recomendações para crianças com microcefalia com crises convulsivas (SMC, 2017).



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram realizadas duas buscas para responder a demanda da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES-PE). A primeira no contexto de pacientes com microcefalia e episódios de convulsão em uso de LEV. Para esta situação específica, não foi encontrada nenhuma publicação. Uma segunda busca foi realizada, sendo a epilepsia assumida no contexto da pediatria como um *proxy* de abordagem de pacientes com microcefalia, ou seja, foi considerada uma evidência indireta.

Na busca ampliada foram encontrados três estudos que satisfizeram a pergunta estruturante e que comparavam a tecnologia demandada em comparação com dois anticonvulsivantes utilizados no SUS. Em nenhuma das comparações de eficácia, efetividade e segurança foram observadas diferenças estatisticamente significantes na comparação entre LEV e CBZ ou LEV e VAL.

O ECR conduzido por Jung *et al* (2015) não evidenciou benefício clínico superior do LEV em comparação a CBZ nos principais desfechos analisados: redução do número de episódios, redução de 50% ou 100% dos episódios convulsivos e reações adversas,  $p = 0.317$ . Nos estudos de coorte retrospectivos conduzidos por Xiao *et al* (2014) e Perry *et al* (2008) que mensuraram redução das crises convulsivas em pacientes com epilepsia de diversas causas não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p = 1.0$ ) com relação à efetividade do LEV quando comparado à CBZ ou VPA. Na análise de impacto orçamentário a introdução do LEV ao rol de medicamentos do SUS implicaria em um custo incremental de R\$1.682.535,63 em um horizonte de 5 anos.

Todavia, para o controle das convulsões causadas pelo ZIKV, o medicamento LEV tem sido testado de forma empírica em pacientes pediátricos nos serviços de saúde. Salienta-se, a necessidade de realização de estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos para uma melhor avaliação da efetividade na prática clínica.

## 7. DELIBERAÇÃO FINAL

Diante da epidemia de microcefalia e outras anormalidade congênitas associadas com o vírus Zika no Brasil, que culminou nessa 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.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 271/2017.

## **8. DECISÃO**

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.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos 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 de convulsões em pacientes com microcefalia, 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 170, do dia 04 de setembro de 2017, seção 1, pág. 52



## 9. REFERÊNCIAS

**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)<. Acessado em 25 de abril de 2017a.

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** TEGRETOL, bula do medicamento. Disponível em:>[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11050692013&pIdAnexo=1925116](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11050692013&pIdAnexo=1925116)<. Acesso em 09 de maio de 2017b.

**Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: ><http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>< Acessado em: 20 de junho de 2017c.

ASHWAI S. et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**. 2009 Sep 15; 73(11):887-97.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Pharmacological Treatments in Patients with Epilepsy: Guidelines:** Disponível em: <https://www.cadth.ca/pharmacological-treatments-patients-epilepsy-guidelines>. Acessado em 28 de abril de 2017.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). **Pharmacological Treatments in Patients with Epilepsy: Guidelines:** Disponível em: >[cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april2011/K0339\\_\\_Leveliracetam\\_Treatment\\_for\\_Epilepsy\\_final.pdf](http://cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april2011/K0339__Leveliracetam_Treatment_for_Epilepsy_final.pdf)<. Acessado em 28 de abril de 2017.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). **Pharmacological Treatments in Patients with Epilepsy: Guidelines:** Disponível em: >[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Keppara\\_Epilepsy\\_es-30.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Keppara_Epilepsy_es-30.pdf)<. Acesso em 27 de abril de 2017c.

CENTER FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. **Facts about microcephaly.** Disponível em: ><https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html><. Acessado em: 03 de maio de 2017.

COSTELLO, A. et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406–406A, 1 jun. 2016.

CUNHA, Rivaldo Venâncio da et al. Zika: abordagem clínica na atenção básica. 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536–2543, 11 jun. 2009.

FISHER, R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, abr. 2014.

HEANG, V. et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. **Emerging infectious diseases**, v. 18, n. 2, p. 349–351, fev. 2012.



HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: >[www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)< Acessado em: 28 de abril de 2017.

EUROPEAN MEDICINE AGENCY. Bula KEPPRA USB Pharma, 2000. Bula do medicamento. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf). Acessado em 21 de junho de 2017.

JUNG, D. E. et al. Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. **Neurology**, v. 84, n. 23, p. 2312-2319, 2015.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, set. 2014.

MARINHO, Fatima et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 701-712, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acessado em: 21 de junho de 2017a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Disponível em: ><http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/boletim-epidemiologico#assunto><. Acessado em: 12 de maio de 2017b.

NICE. **The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care**. NICE clinical guidelines 137, 2012. Disponível em: ><http://www.nice.org.uk/guidance/cg137><. Acesso em 29 de abril de 2017.

PERRY, Scott; HOLT, Philip; BENATAR, Michael. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. **Journal of child neurology**, 2008.

PORTARIA Nº 1.319, DE 25 DE NOVEMBRO DE 201. Protocolo Clínico e Diretrizes da Epilepsia. Publicada no Diário Oficial da União nº 184, de 24 de setembro de 2010, seção 1, página 673.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIM (SMC). **Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in children and infants from 1 month of age to 4 years with epilepsy**. Disponível em: >[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/661\\_10\\_levetiracetam\\_Keppra/levetiracetam\\_Keppra](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/661_10_levetiracetam_Keppra/levetiracetam_Keppra)<. Acessado em 28 de abril de 2017.

XIAO, Fenglai et al. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). **Seizure**, v. 23, n. 9, p. 756-761, 2014.



WELLS et al. **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)** for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: >[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/Oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/Oxford.asp)< . Acessado em 28 de abril de 2017.

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Emergencies: Zika situation report. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/> (acessado em 8 de abril de 2017).

**WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Epidemiological Alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas 1 December 2015. Disponível em: >[http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32405&lang=em](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=em)<. Acessado em 10 de maio de 2017.

WORLD MAP OF AREAS WITH RISK OF ZIKA. **Center for Diseases Control and Prevention.** Disponível em <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>. Acessado em: 12 de abril de 2017.

**Center for Diseases Control and Prevention.** Zika vírus - transmissão e riscos. Disponível em: ><https://portugues.cdc.gov/zika/transmission/index.html><. Acesso em 29 de abril de 2017.