



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

EPILEPSIA

Introdução

Epilepsia é uma doença caracterizada por muitos sintomas resultantes de uma variedade de distúrbios cerebrais. Estima-se que 50 milhões de pessoas no mundo sofram dessa doença, sendo a epilepsia parcial a mais comum (ocorre em cerca de 60% dos casos). Dependendo do tipo de crise epilética, a patologia pode estar relacionada a altos índices de morbimortalidade. O tratamento inicial para grande maioria dos pacientes com epilepsia inclui o uso de drogas antiepilépticas. Os medicamentos são escolhidos não apenas com base em estudos, mas também de acordo com variáveis como: tipo de epilepsia, idade e características do paciente, além do mecanismo de ação da droga. Os anticonvulsivantes carbamazepina e oxcarbazepina pertencem à mesma classe terapêutica e possuem as mesmas indicações. Não há consenso de superioridade de eficácia entre esses dois medicamentos¹, contudo há grandes diferenças nos seus custos de tratamento.



A DOENÇA

As epilepsias são distúrbios caracterizados por convulsões que podem causar comprometimento transitório da consciência, expondo o indivíduo a riscos de lesões físicas, como também provocam, frequentemente, interferência na sua vida escolar e funcional. O tratamento visa o controle dos sintomas, uma vez que os fármacos disponíveis inibem as convulsões, porém, não existe profilaxia, nem cura eficaz².

A adesão aos medicamentos torna-se um problema devido à necessidade de tratamento prolongado e aos efeitos indesejáveis.

A incidência é de 50 por 100.000 habitantes e a prevalência é de 0,5-1%. Estudos da história natural da doença

indicam que mais de 70% dos pacientes apresentam melhora a longo prazo após o início da terapia medicamentosa. No entanto, 20 a 30% dos pacientes tratados têm epilepsia crônica e debilitante, com consideráveis consequências psicossociais para o indivíduo e custos para a sociedade. Mesmo os grupos de pacientes que apresentam melhora podem estar sujeitos a efeitos adversos relacionados à dose e à toxicidade crônica dos medicamentos^{3,4}.

As crises epiléticas são classificadas de acordo com os sinais ou sintomas clínicos das convulsões, os quais dependem da localização das descargas epiléticas no córtex cerebral, sua extensão e padrão de propagação. Dentre todas as crises epiléticas, as parciais ou focais são as mais frequentes após os primeiros anos de vida e se caracterizam por terem início numa área cerebral limitada ou de foco em um hemisfério cerebral, não se associando à perda da consciência⁵.

Ao se comparar a qualidade de vida (percepção subjetiva de felicidade ou satisfação) de pessoas com epilepsia e de indivíduos com outras doenças crônicas, verifica-se que adultos com crises parciais simples têm qualidade de vida semelhante à de pacientes com diabetes *mellitus*. O impacto negativo de crises parciais complexas ou generalizadas é parecido ao de indivíduos com insuficiência aguda do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva. No que se refere ao diagnóstico, a avaliação de pacientes com suspeita de crises epiléticas deve ser cuidadosa. Uma história clara do paciente e de uma testemunha ocular das crises é fundamental para a caracterização desses eventos (epiléticos ou não). Os exames para fins de diagnóstico de epilepsia incluem: eletroencefalograma (EEG), vídeo-EEG, Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Tomografia Computadorizada de Crânio⁷.

Tratamentos

O tratamento da epilepsia requer que os profissionais de saúde adotem um método de consultas no qual a família do paciente ou seus cuidadores possam participar de todas as decisões, além de levar em conta a raça, cultura e necessidades específicas do paciente⁸.

O tratamento com drogas antiepilépticas deve ser individualizado de acordo com o tipo de crise, síndrome epiléptica, comicações e co-morbidades, o estilo de vida dos indivíduos e suas preferências individuais e de sua família⁸.



É recomendado que os indivíduos sejam tratados com um antiepiléptico único enquanto for possível. Se o tratamento inicial não tiver sucesso, outra monoterapia pode ser testada. Cuidados devem ser tomados durante esse período de troca de medicação. Se um antiepiléptico fracassou por causa de efeitos adversos ou crises continuadas, uma segunda droga pode ser iniciada até se atingir a dose adequada ou máxima tolerada e, em seguida, a primeira droga deve

ser retirada lentamente⁸. Segundo um Consenso de Especialistas Brasileiros de 2003, a carbamazepina e a oxcarbazepina foram consideradas drogas de primeira linha para todos os tipos de crises em pacientes com epilepsia focal sintomática. A Figura 1 esquematiza a estratégia geral de tratamento de epilepsia focal sintomática com base nas respostas dos especialistas no Consenso citado⁹.

FIGURA 1: EPILEPSIA FOCAL SINTOMÁTICA: ESTRATÉGIA GERAL¹⁰



Segundo o Guia Britânico de 2004 para tratamento de epilepsia, as novas drogas antiepilépticas, dentre elas gabapentina, lamotrigina e oxcarbazepina, são recomendadas para tratamento da epilepsia em pessoas que não se beneficiaram do tratamento com as drogas antigas, como carbamazepina ou valproato de sódio, ou nos seguintes casos: interação medicamentosa (como contraceptivos orais), intolerância às drogas e no caso de mulheres em idade fértil⁸.

Em pacientes que não responderam ao tratamento medicamentoso, a intervenção cirúrgica pode ser indicada. Embora a maioria das pessoas tenha epilepsia auto-limitada e/ou bom controle com drogas antiepilépticas, 20-30% delas continuam a ter crises, grande parte com epilepsia focal¹⁰.

O tratamento da epilepsia tem muitas variantes e, provavelmente, o custo é uma das mais sérias limitações.

Não é todo o paciente que pode sustentar os vários tipos de tratamento, especialmente nos países em desenvolvimento⁹.

Considerando-se a necessidade de serem estabelecidos parâmetros sobre a epilepsia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com epilepsia, o Ministério da Saúde publicou a Portaria SAS/MS Nº 492, de 23 de setembro de 2010, em cujo anexo encontra-se o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Epilepsia. Esse guia recomenda o uso de carbamazepina em crises focais e os fármacos indicados para cada tipo de epilepsia¹¹.

Carbamazepina X Oxcarbazepina

Neste Informe, abordaremos os preços e os custos de tratamento dos medicamentos de referência, similares e genéricos da carbamazepina e oxcarbazepina. Os fármacos citados foram escolhidos por possuírem as mesmas indicações e classificação terapêutica (derivados da carboxamida), assim como, perfis de eficácia e tolerabilidade semelhantes. Serão descritos brevemente neste Informe um grande estudo clínico randomizado (SANAD) e uma revisão sistemática, que compararam carbamazepina à oxcarbazepina³.

O SANAD é um estudo clínico, composto por dois “braços” (estratégias), que comparou as novas drogas desenvolvidas para tratamento de epilepsia com as drogas utilizadas como padrão, carbamazepina e valproato, em pacientes tratados com apenas um medicamento. O “braço” A comparou carbamazepina *versus* gabapentina ou lamotrigina ou oxcarbazepina ou topiramato. A oxcarbazepina só foi incluída no decorrer do estudo, resultando num menor número de pacientes randomizados para essa droga e num menor tempo de acompanhamento. O “braço” B comparou valproato *versus* lamotrigina *versus* topiramato³.

A randomização, ou seja, a seleção aleatória dos pacientes para o estudo SANAD ocorreu de janeiro de 1999 a 31 de agosto de 2004. Os pacientes foram acompanhados pelo menos até o final do estudo (31 de agosto de 2005), e um pequeno número de pacientes participou do resultado do estudo após essa data. Participaram desse estudo pacientes com histórico devidamente documentado de duas ou mais crises epiléticas clinicamente definidas não provocadas no último ano, para quem o tratamento com uma única droga antiepiléptica representava a melhor opção terapêutica³.

Os pacientes, juntamente com os médicos, poderiam optar pela substituição do medicamento antiepiléptico em caso de efeitos adversos, perda da eficácia e remissão, ou pela adição de outro medicamento, no caso de perda da eficácia. Os desfechos primários medidos foram: tempo até que ocorra falha ao tratamento (a retirada do medicamento devido a efeitos adversos; controle inadequado das crises epiléticas ou ambos) e tempo para atingir a melhora das crises em 12 meses. Foram incluídos 1721 pacientes no “braço” A e 716 no “braço” B³.

Segundo esse estudo, a carbamazepina e oxcarbazepina possuem eficácia intermediária em relação à lamotrigina (que apresentou os melhores resultados) e às demais opções estudadas. O uso de carbamazepina foi

mais associado à falha ao tratamento devido à ocorrência de eventos adversos, enquanto a oxcarbazepina apresentou melhor perfil de tolerabilidade. Entretanto, o uso de oxcarbazepina foi associado a um menor controle das crises epiléticas em relação ao uso da carbamazepina. Dados desse estudo sugerem similaridade entre as duas drogas, sem diferenças consistentes entre elas. Em relação aos desfechos secundários, também não houve diferenças significativas entre a oxcarbazepina e carbamazepina³.

Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade da carbamazepina em relação à oxcarbazepina, em monoterapia, para tratamento de crises epiléticas parciais. À época dessa revisão acreditava-se que a oxcarbazepina causava menos efeitos adversos e menos reações alérgicas que a carbamazepina. Foram selecionados estudos que comparavam a os fármacos em questão, em monoterapia¹².

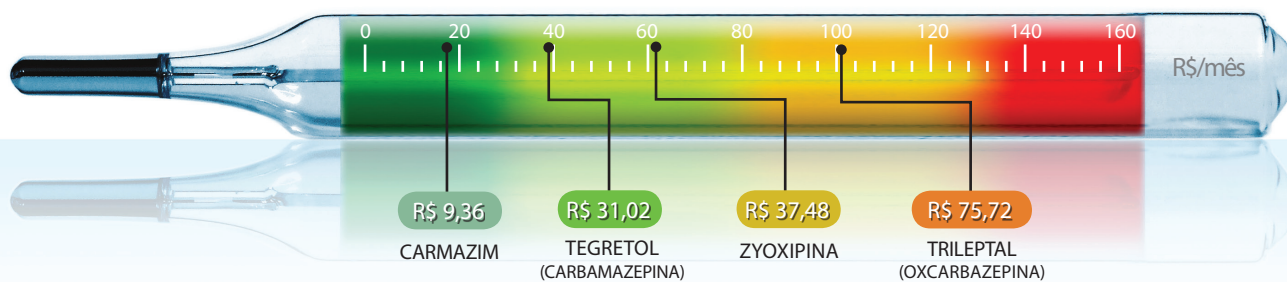
O desfecho primário definido foi o tempo decorrido desde a randomização até a retirada do medicamento, devido a efeitos adversos, controle inadequado das crises ou adição de outro tratamento. O SANAD foi o único estudo que usou as mesmas medidas de eficácia dessa revisão. Assim, a análise da eficácia foi baseada apenas nesse estudo¹¹. Para o desfecho considerado não houve diferenças significativas entre as duas drogas, assim como em relação aos eventos adversos. Segundo a revisão, a carbamazepina e oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade similares em pacientes com crises epiléticas parciais e as evidências disponíveis não sugerem a superioridade de uma comparada à outra¹².

**CONSULTE SEU MÉDICO E SEMPRE CONFIRA OS
PREÇOS DOS MEDICAMENTOS NO SITE DA ANVISA.**

Acesse: <http://anvisa.gov.br>>Regulação Econômica>
Listas de Medicamentos> Listas de Preços Máximos
de Medicamentos ao Consumidor



Custo de tratamento



CARMAZIM (CARBAMAZEPINA) (+ BARATO - SIMILAR)

- Apresentação: 20 COM CT BL AL PLAS INC DE 200 MG
- Custo tratamento: R\$ 9,36

TEGRETOL (CARBAMAZEPINA)

- Apresentação: 20 COM CT BL AL PLAS INC DE 200 MG
- Custo tratamento: R\$ 31,02

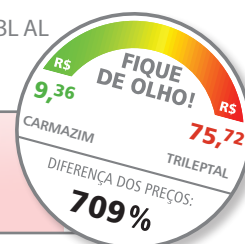
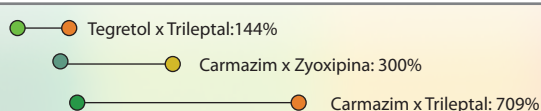
ZYOXIPINA ((OXCARBAZEPINA) (+ BARATO - SIMILAR)

- Apresentação: 30 COM REV CT BL AL PLAS INC DE 300 MG
- Custo tratamento: R\$ 37,48

TRILEPTAL (OXCARBAZEPINA)

- Apresentação: 20 COM REV CT BL AL PLAS INC X DE 300 MG
- Custo tratamento: R\$ 75,72

PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DOS CUSTOS DE TRATAMENTO ENTRE O MEDICAMENTO DE MARCA, O GENÉRICO E O SIMILAR



Conforme discutido neste Informe, não há evidências de superioridade quanto à eficácia entre as substâncias carbamazepina e oxcarbazepina para o tratamento de epilepsia. Contudo, observa-se que os preços dos medicamentos com essas substâncias variam bastante, o que implica em custos de tratamento mensais diferentes.

Análises comparativas dos custos entre os medicamentos disponíveis no mercado identificaram as seguintes diferenças de preço (vide figura do termômetro): 144% entre os medicamentos de referência* TRILEPTAL (oxcarbazepina) e o TEGRETOL (carbamazepina); 300% entre o medicamento mais barato à base de oxcarbazepina (medicamento similar*) e o medicamento mais barato à base carbamazepina (medicamento similar) e 709% entre o medicamento de referência TRILEPTAL (oxcarbazepina) e o medicamento mais barato à base de carbamazepina (medicamento similar).

Cabe ressaltar que, para efeitos do cálculo do custo mensal de tratamento, foram considerados: as doses iniciais máximas previstas em bula; período de 30 dias de tratamento e Preços Máximos de Venda ao Consumidor dos medicamentos analisados, com alíquota de 18% de ICMS.

* De acordo com as definições dadas pela Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007:

Medicamento similar: é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

Medicamento de referência: é o medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E CARTAS

As referências bibliográficas referentes a este informe e as respostas às Cartas recebidas podem ser encontradas no site <http://anvisa.gov.br> >>Regulação Econômica>>Boletim Saúde e Economia

SAÚDE E ECONOMIA

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NUREM – Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação

GERAE – Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias

Endereço: SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF

E-mail para contato: saude.economia@anvisa.gov.br

Texto e pesquisa: Giselle Silva Pereira Calais, Symone Oliveira Lima. **Revisão do texto:** Gustavo Cunha Garcia, Renata Faria Pereira e Telma Rodrigues Caldeira. **Coordenação da publicação:** Alexandre Lemgruber P. d'Oliveira. **Projeto gráfico e diagramação:** Anvisa.



Ministério da Saúde

