



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Oxcarbazepina para epilepsia

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	8
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

A oxcarbazepina é pertencente ao grupo de medicamentos anticonvulsionantes e seu efeito principal é manter as células nervosas superexcitadas sob controle, minimizando ou abolindo a frequência das crises.

Indicação

Está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento de crises parciais e generalizadas tônico-clônicas em adultos e crianças.

Pergunta

A oxcarbazepina reduz a frequência de convulsões e controla as crises em indivíduos com epilepsia?

Métodos

Realizou-se buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search em 24 de abril de 2017. A pesquisa recuperou 97 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram oito publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, quatro revisões sistemáticas foram selecionadas para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews.

Resultados

Os resultados sugeriram que a oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outros antiepiléticos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) usados para o tratamento da epilepsia. Quando comparada ao placebo, mostrou-se mais eficaz. Contudo, houve heterogeneidade significativa e o número de evidências em torno da tecnologia era pequeno, o que sugere cautela na interpretação desse achado.

Conclusão

As evidências localizadas são provenientes de ensaios clínicos pequenos, abertos e com deficiências metodológicas, que não sugerem superioridade de eficácia da oxcarbazepina comparada a outros antiepiléticos disponíveis no SUS ou placebo. São necessários novos ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da oxcarbazepina. Esses novos estudos devem ter métodos adequados de randomização, amostras com número suficiente de participantes e períodos de seguimento de seis meses.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

A oxcarbazepina é pertencente ao grupo de medicamentos antiepiléticos ou anticonvulsionantes para o tratamento da epilepsia, que é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Há dois tipos principais dessas crises: a) parcial, que abrange uma limitada região do cérebro, e divide-se em simples, na qual o paciente permanece consciente, e complexa, quando a consciência do indivíduo é modificada; b) generalizada, que abrange uma área ampla do cérebro, o que ocasiona perda da consciência, pode afetar todo o corpo e distinguir-se em tônico-clônica (grande mal) e crises de ausência (pequeno mal)¹.

O efeito principal da oxcarbazepina é manter as células nervosas superexcitadas sob controle, minimizando ou abolindo a frequência das crises. Está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de crises parciais e generalizadas tônico-clônicas em adultos e crianças com mais de um mês de idade¹.

Atualmente, há apenas um registro referente à oxcarbazepina na Anvisa:

1 – Nome da Empresa: Novartis Biociências S.A.

Nome comercial: Trileptal®, Alzepinol®, Oleptal®, Oxcarb®, Selzic®, Zyoxipina®².

Princípio ativo: oxcarbazepina – Registro: 100680046

Medicamento Genérico: oxcarbazepina

Formas farmacêuticas: comprimidos revestidos de 300 mg e 600 mg e suspensão oral de 60 ml¹.

Estágio de incorporação ao SUS

Este medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). A referida tecnologia não está disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde³.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, regulamentado por meio da Portaria SAS/MS nº. 1.319, de 25 de novembro de 2013, deliberou por não indicar a referida tecnologia³.

Pergunta

A oxcarbazepina reduz a frequência de convulsões e controla as crises em indivíduos com epilepsia?

P: Indivíduos com epilepsia

I: Oxcarbazepina

C: Outras intervenções disponíveis no SUS (carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, predomina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, ácido valproico ou valproato de sódio) ou nenhum tratamento

O: Redução da frequência de convulsões e controle de crises

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Eram elegíveis para inclusão, revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a eficácia da oxcarbazepina em indivíduos com epilepsia comparada a outros medicamentos disponíveis pelo SUS ou nenhum tratamento, não importando a idade.

Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 24 de abril de 2017. A pesquisa restringiu o idioma ao inglês, português e espanhol. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do PICO usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed- ensaio clínico randomizado	((epilepsy [MeSH Terms] OR epileps* [All Fields]) AND (oxcarbazepine [Supplementary Concept] OR oxcarbazepine [All Fields])) AND "Randomized Controlled Trial" ^a	20
Pubmed – revisão sistemática	((epilepsy [MeSH Terms] OR epileps* [All Fields]) AND (oxcarbazepine [Supplementary Concept] OR oxcarbazepine [All Fields])) AND (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])) ^a	35
NICE Evidence Search	(Epilepsy AND Oxcarbazepine) ^b	42

^a Filtro para últimos 10 anos

^b Filtro para Systematic Reviews e Health Technology Assessments

Seleção das evidências

A pesquisa da literatura recuperou 97 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram oito publicações. Estas foram inteiramente lidas e, ao final, quatro revisões sistemáticas⁴⁻⁷ foram selecionadas para compor a revisão rápida. Uma revisão sistemática em crianças e adolescentes e as demais na população em geral.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁸. Os resultados estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliação da qualidade das evidências

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Koch, 20094	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	10
Costa <i>et al.</i> , 20115	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10
Nolan <i>et al.</i> , 20136	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	10
Geng <i>et al.</i> , 20177	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10

LEGENDA: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Evidências

Tabela 3. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Koch, 2009 ⁴	Comparar a oxcarbazepina com a fenitoína como monoterapia em pacientes com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas generalizadas.	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs). A busca foi realizada até outubro de 2009 nas bases <i>Pubmed</i> , <i>Cochrane Epilepsy Group Specialised Register</i> e <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> . Não houve restrição ao idioma. Dois revisores realizaram independentemente as etapas de busca, seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Todas as análises foram realizadas por intenção de tratar e a heterogeneidade estatística usando o teste de qui-quadrado. Os desfechos investigados foram tempo para suspensão do tratamento, remissão de 12 meses da convulsão e incidência para uma primeira crise.	A oxcarbazepina e carbamazepina têm eficácia e tolerabilidade semelhantes no tratamento de convulsões parciais. Mas os intervalos de confiança são amplos e não descartam a possibilidade de diferenças importantes existentes.	A revisão incluiu três ECRs que não apresentavam mascaramento, e apenas um utilizou os desfechos adequados para avaliar a eficácia das intervenções. Portanto, os resultados relativos à eficácia são baseados em um único julgamento, sendo necessários mais estudos que examinem o efeito em longo prazo.	10/11
Costa <i>et al.</i> , 2011 ⁵	Avaliar a comparabilidade clínica de novos fármacos antiepiléticos no tratamento da epilepsia refratária parcial.	Revisão sistemática de ECRs comparando um novo fármaco antiepilético com placebo ou outro antiepilético em indivíduos com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas generalizadas. A busca eletrônica foi realizada até outubro de 2009 nas bases <i>Pubmed</i> e <i>Cochrane Library</i> . A seleção, extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos foram realizadas independentemente por três revisores. Discordâncias foram resolvidas por consenso. As estimativas de <i>odds ratio</i> e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foram obtidos por metanálise de efeitos aleatórios. Os desfechos foram redução da frequência de convulsões e tempo para suspensão do tratamento.	A oxcarbazepina é eficaz no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adultos, no que se refere à redução em 50% da frequência das crises de convulsões quando comparada ao placebo.	Embora os estudos incluídos na metanálise possuam alta qualidade, o número de evidências em torno da tecnologia (2 ECRs) é pequeno e apresentava um seguimento curto. Outra limitação decorreu da falta de padronização da resposta terapêutica entre os estudos. Além disso, um estudo incluiu pacientes adultos, enquanto o outro incluiu apenas crianças.	10/11

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Nolan <i>et al.</i> , 2013 ⁶	Comparar a oxcarbazepina com a fenitoína como monoterapia em pacientes com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas generalizadas.	Revisão sistemática de ECRs. As buscas foram realizadas nas bases Pubmed, Cochrane Epilepsy Group Specialised Register e The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Não houve restrição de linguagem. Dois revisores realizaram independentemente as etapas de busca, seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos localizados. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os desfechos investigados foram tempo para suspensão do tratamento, remissão de crises e incidência de uma primeira crise.	A oxcarbazepina é mais eficaz que a fenitoína como monoterapia em paciente com epilepsia, concernente ao tempo para suspensão do tratamento. Porém, não houve diferença entre as tecnologias para os desfechos remissão de crises em 6 meses e em 12 meses, e tempo para incidência de uma primeira crise.	Um ECR recrutou apenas adultos enquanto o outro selecionou crianças, o que é uma potencial fonte de heterogeneidade. A maioria dos participantes apresentou epilepsia parcial, enquanto o restante tinha epilepsia generalizada. Os ECRs tiveram períodos de seguimento relativamente curtos.	10/11
Geng <i>et al.</i> , 2017 ⁷	Avaliar a eficácia e segurança da oxcarbazepina quando comparada a outros antiepiléticos ou placebo em crianças com epilepsia.	Revisão sistemática e metanálise de ECRs. A busca e seleção dos dados foram realizadas em 12 de outubro de 2016 e atualizadas em 12 de janeiro de 2017, nas bases Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Scopus, SinoMed (Chinese BioMedical Literature Service System) e China National Knowledge Infrastructure. Não houve restrição de linguagem, mas a idade dos participantes foi restrita entre 3 e 17 anos. Dois revisores realizaram independentemente as etapas de busca, seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos localizados. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os desfechos investigados foram taxa livre de convulsões e redução da frequência de convulsões.	A oxcarbazepina tem eficácia semelhante à de outros fármacos antiepiléticos (valproato de sódio, levetiracetam, fenitoína e placebo) no tratamento de crianças com epilepsia, em relação à taxa livre de convulsões, e à redução na frequência de convulsões.	Alguns dos estudos incluídos tinham um tamanho de amostra relativamente pequeno. Houve heterogeneidade substancial entre os estudos incluídos. A maioria dos estudos incluídos foi de publicações chinesas.	10/11

Síntese dos resultados

Numa revisão sistemática comparando a eficácia e tolerabilidade da oxcarbazepina e a carbamazepina em indivíduos com convulsões parciais, foram incluídos três ensaios clínicos com 723 participantes, porém apenas um ensaio utilizou os desfechos adequados para avaliar a eficácia das intervenções, enquanto os outros dois avaliaram eventos adversos. Não houve diferença significativa entre as tecnologias nos desfechos: tempo para suspensão do tratamento (RR: 1,04; IC 95%: 0,78-1,39; $p=0,79$); remissão de crises em doze meses (RR: 0,92; IC 95%: 0,72-1,18; $p=0,51$); tempo para incidência de uma primeira crise (RR: 1,06; IC 95%: 0,84-1,33; $p=0,62$) e número total de eventos adversos (OR: 0,87; IC 95%: 0,64-1,18; $p=0,36$). Contudo, quando os eventos adversos foram analisados separadamente, havia significativamente menos ocorrências de náuseas ou vômitos, ou ambos, entre os pacientes que utilizavam carbamazepina⁴.

Outra revisão sistemática avaliou a comparabilidade clínica de novos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia refratária parcial, onde dois ensaios clínicos analisaram a redução da frequência de convulsão e tempo para suspensão do tratamento entre oxcarbazepina e placebo. O estudo de Barcs incluiu pacientes adultos, enquanto o estudo de Glauser incluiu apenas crianças. Tanto entre adultos quanto crianças, a oxcarbazepina mostrou-se estatisticamente mais eficaz que o placebo. A metanálise indicou redução na frequência de convulsão dos pacientes com uso de oxcarbazepina significativamente maior em comparação com placebo (OR: 3,30; IC 95%: 1,80-6,08; $p=0,00$). Houve heterogeneidade significativa ($I^2 = 65\%$; $p=0,09$). Em relação ao tempo para suspensão do tratamento, também houve diferença significativa onde a oxcarbazepina foi associada a maior retirada do tratamento que o placebo (OR 2,27; IC 95%: 1,62-3,17; $p=0,00$; $I^2 = 0\%$; $p=0,87$)⁵.

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane comparou a oxcarbazepina com a fenitoína em pacientes com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas generalizadas, onde dois ensaios clínicos apresentaram resultados para os desfechos tempo para suspensão do tratamento, remissão de crises e tempo para incidência de uma primeira crise. Os resultados sugeriram vantagem clínica para a oxcarbazepina sobre a fenitoína em relação ao tempo para suspensão do tratamento (RR:1,65; IC95%:1,08-2,52; $p=0,02$; $I^2=0\%$). Porém, não houve diferença entre as tecnologias para os desfechos remissão de crises em seis meses (RR:0,90; IC 95%:0,70-1,15; $p=0,38$; $I^2=0\%$) e em 12 meses (RR:0,92; IC95%:0,68-1,24; $p=0,58$; $I^2=0\%$), e tempo para incidência de uma primeira crise (RR: 1,07; IC 95%: 0,83-1,39; $p=0,60$; $I^2=0\%$)⁶.

Uma recente metanálise avaliou a eficácia e segurança da oxcarbazepina quando comparada a outros antiepilépticos ou placebo em crianças com epilepsia, a qual, ao realizar análise de subgrupos com base nos comparadores, apresentou resultados agregados indicando que a oxcarbazepina teve efeito semelhante com valproato de sódio, levetiracetam, fenitoína e placebo em termos de taxa livre de crises e redução da frequência de convulsões ($\geq 75\%$:RR=1,15; IC95%:0,88-1,49; $p=0,310$, 50-75%: RR =1,12, IC 95%:0,90-1,39, $p=0,301$; $<50\%$:RR=0,79, IC 95%: 0,56-1,12; $p=0,179$)⁷.

Conclusão

A oxcarbazepina tem eficácia semelhante a outros antiepilépticos disponíveis no Sistema Único de Saúde usados para o tratamento da epilepsia. Quando comparada ao placebo, mostrou-se mais eficaz. Contudo, houve heterogeneidade significativa e o número de evidências em torno da tecnologia era pequeno, o que sugere cautela na interpretação desse achado.

As evidências localizadas são provenientes de ensaios clínicos pequenos, abertos e com deficiências metodológicas, que não sugerem superioridade de eficácia da oxcarbazepina comparada a outros antiepilépticos disponíveis no SUS ou placebo. São necessários novos ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da oxcarbazepina. Esses novos estudos devem ter métodos adequados de randomização, amostras com número suficiente de participantes e períodos de seguimento de seis meses.

Referências

1. Oxcarbazepina [bula]. Madhya Pradesh, Índia: Ranbaxy Laboratories Limited; 2014. [acesso em 08 maio 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3675062014&pIdAnexo=2050980
2. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: Oxcarbazepina para o tratamento da epilepsia; 2015. [acesso em 08 maio 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Oxcarbazepina_Epilepsia.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013. Aprova o: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia; 2013. [acesso em 17 maio 2017]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-epilepsia-livro-2013.pdf>
4. Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7(4):CD006453. doi: 10.1002/14651858.CD006453.pub2.
5. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1280-91. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x.
6. Nolan SJ, Muller M, Tudur SC, Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May; 31;(5):CD003615. doi: 10.1002/14651858.CD003615.pub3.
7. Geng H, Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Mar 2; 13:685-95. doi: 10.2147/NDT.S130269.
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.