

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 04/2017**

# **Levetiracetam para o tratamento de epilepsia**

**Belo Horizonte  
Janeiro - 2017**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2017. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –  
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e

Assistência Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Levetiracetam

**Indicação na bula:** 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. Também é indicado como terapia adjuvante no tratamento de crises convulsivas parciais com ou sem generalização secundária 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 e crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada.

**Pergunta:** Levetiracetam é eficaz e seguro para o tratamento epilepsia?

**Evidências:** Revisão sistemática com network meta-analyses comparou a tolerabilidade relativa de todos os antiepilépticos em monoterapia para todos os tipos de epilepsia, bem como a sua eficácia na monoterapia da epilepsia focal. Levetiracetam demonstrou melhor resultado de eficácia para número de indivíduos livre de convulsão em comparação com fenobarbital e primidona, e para o desfecho descontinuação por ineficácia terapêutica em comparação com pregabalina e gabapentina. Levetiracetam apresentou pior perfil de tolerabilidade quando comparado com clobazam e lamotrigina e melhor perfil de tolerabilidade do que fenobarbital e primidona. Não houve diferenças estatisticamente significativas para eficácia e segurança entre levetiracetam e carbamazepina, fenitoína, valproato, etossuximida, topiramato e vigabrina.

**Conclusões:** Os medicamentos clobazam e lamotrigina, são medicamentos disponibilizados pelo SUS, que não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para eficácia quando comparados com o levetiracetam, mas apresentaram melhor perfil de segurança.

## CONTEXTO

Uma epilepsia é definida como uma condição neurológica caracterizada por convulsões epiléticas recorrentes. Uma convulsão epilética é a manifestação clínica de uma descarga anormal e excessiva de um conjunto de neurônios no cérebro. A epilepsia deve ser vista como um sintoma de uma doença neurológica subjacente e não como uma entidade isolada <sup>(1)</sup>.

### 1-População acometida:

Indivíduos com epilepsia.

### 2-Prevalência/Incidência:

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5 a 1,0% da população <sup>(2)</sup> e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes <sup>(3)</sup>. A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida, diminui na idade adulta e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3% <sup>(4)</sup>. No Brasil, dois estudos encontraram prevalências de 11,9 para 1.000 habitantes na Grande São Paulo <sup>(5)</sup> e de 16,5 para 1.000 habitantes para epilepsia ativa em Porto Alegre <sup>(6)</sup>. Na epilepsia recém-diagnosticada, a morte é em grande parte atribuível à doença subjacente (como por exemplo, doença vascular e tumor). Na epilepsia crônica, no entanto, a principal causa de mortalidade é durante uma convulsão: morte súbita inesperada em epilepsia <sup>(1)</sup>.

### 3-Curso da doença:

A apresentação clínica depende de uma série de fatores, principalmente das partes do cérebro afetadas, do padrão de disseminação de descargas epiléticas através do cérebro, da causa da epilepsia e da idade do indivíduo. A classificação das epilepsias é controversa e tende a se concentrar tanto na apresentação clínica (tipo de convulsão epilética) quanto no transtorno neurológico subjacente (epilepsias e síndromes de epilepsia). O diagnóstico da epilepsia é principalmente clínico, baseado em uma descrição detalhada dos eventos antes, durante e após uma convulsão em uma pessoa. O eletroencefalograma (EEG), a ressonância magnética (RM) e a tomografia

computadorizada (TC) são utilizados para investigar indivíduos com epilepsia conhecida e suspeita.<sup>(1)</sup>

As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais (parciais). As epilepsias generalizadas manifestam-se por crises epilépticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos<sup>(7)</sup>. Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada<sup>(8)</sup>. No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento)<sup>(9)</sup>. As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento corticocerebral<sup>(10)</sup>.

O *UK National General Practice Study of Epilepsy* descobriu que 60% das pessoas com epilepsia têm crises convulsivas, dos quais dois terços têm epilepsias focais e crises secundariamente generalizadas e os demais têm convulsões tônico-clônicas generalizadas. Em adultos e crianças com epilepsia, 70% entrarão em remissão (sendo livre de crises por cinco anos ou fora do tratamento), mas 30% desenvolvem epilepsia crônica. O número de convulsões nos 6 meses após a primeira apresentação é um importante fator preditivo para remissão precoce e a longo prazo das convulsões. Cerca de 60% das pessoas com crises epilépticas recentemente diagnosticadas ou suspeitas tinham epilepsia sem etiologia identificável. A doença vascular foi a etiologia em 15% e o tumor em 6%. Entre os indivíduos mais velhos, a proporção com uma causa identificável foi muito maior, sendo que 49% eram devido a doença vascular e 11% a tumores<sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Keppra®

**2-Princípio ativo:** Levetiracetam

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 123610083. Validade: 07/2020.

Keppra é 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 <sup>(11)</sup>.

Keppra é indicado como terapia adjuvante no tratamento de:

- Crises convulsivas parciais com ou sem generalização secundária 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 <sup>(11)</sup>.

Sim, para outra indicação.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim  Não

KEPPRA é indicado como terapia adjuvante no tratamento de:

- Convulsões de início parcial em pacientes com um mês de idade ou mais com epilepsia

- Convulsões mioclônicas em pacientes com 12 anos de idade ou mais com epilepsia mioclônica juvenil
- Convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias em indivíduos com 6 anos de idade ou mais com epilepsia idiopática generalizada <sup>(12)</sup>.

b) EMA

Sim     Não

Keppra é indicado como monoterapia no tratamento de convulsões de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes com 16 anos de idade com epilepsia recentemente diagnosticada.

Keppra está indicado como terapia adjuvante:

- no tratamento de convulsões de início parcial com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes de 1 mês de idade com epilepsia.
- no tratamento de convulsões mioclônicas em adultos e adolescentes com 12 anos de idade com epilepsia mioclônica juvenil.
- no tratamento de convulsões tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos e adolescentes de 12 anos de idade com epilepsia generalizada idiopática <sup>(13)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

A base do tratamento da epilepsia é o uso de medicamentos antiepilépticos <sup>(1)</sup>. O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos <sup>(14)</sup>.

A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento

<sup>(15)</sup>. Os fármacos anticonvulsivantes atuam através de um ou de vários dos seguintes mecanismos: bloqueio de canais de sódio, aumento da inibição gabaérgica, bloqueio de canais de cálcio ou ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica <sup>(16)</sup>.

A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento <sup>(14)</sup>.

Até o momento, foram publicados quatro guias oficiais de recomendações (guidelines), baseados em evidências, para o tratamento da epilepsia. Entretanto, existem várias divergências significativas entre eles <sup>(14)</sup>.

Os antiepilépticos estudados para o tratamento de epilepsia focal recém diagnosticada são: eslicarbazepina, pregabalina, zonisamida, lacosamida, lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, levetiracetam, topiramato, vigabatrina, fenitoína, fenobarbital, felbamato, clobazam, clonazepam, acetazolamida, primidona, valproato de sódio, sultiame e carbamazepina <sup>(1)</sup>. Para as crises generalizadas, o ácido valpróico permanece como fármaco de primeira escolha <sup>(14)</sup>.

As recomendações da *International League Against Epilepsy* (ILAE), baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de medicamentos anticonvulsivantes são as seguintes:

- Adultos com epilepsia focal: carbamazepina, levetiracetam, fenitoína e zonisamida (nível A de recomendação);
- Crianças com epilepsia focal: oxcarbazepina (A);
- Idosos com epilepsia focal: lamotrigina e gabapentina (A);
- Adultos e crianças com crises TCG, epilepsia rolândica e epilepsia mioclônica juvenil: nenhuma evidência alcançou níveis A ou B
- Crianças com crises de ausência: Valproato de sódio e etossuximida <sup>(17)</sup>.

Mesmo utilizando medicamentos adequados ao tipo de crise, 15% dos pacientes com epilepsia focal apresentam controle insatisfatório da doença e são candidatos a tratamento cirúrgico <sup>(14)</sup>.



**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para levetiracetam na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 1,5 grama <sup>(18)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 20 de dezembro de 2016, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18% (Tabela 1).

**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com Kepra®.**

ICMS	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	750 miligramas – caixa com 60 comprimidos	R\$ 248,45
18%	750 miligramas – caixa com 60 comprimidos	R\$ 311,34

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 20/12/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Levetiracetam é eficaz e seguro para o tratamento de epilepsia?

Base pesquisada: MEDLINE via PUBMED

**Data da busca (2): 20/12/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Levetiracetam é eficaz e seguro para o tratamento de epilepsia?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Campos *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática com network meta-analyses que comparou a tolerabilidade relativa de todos os antiepiléticos em monoterapia para todos os tipos de epilepsia, bem como a sua eficácia na monoterapia da epilepsia focal. Foram incluídos 65 estudos, com um total de 16.025 pacientes. Os medicamentos incluídos no estudo foram carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbamazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, sultiame, topiramato, valproato e vigabatrina. Clobazam, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbamazepina, sultiame, topiramato e valproato apresentaram os melhores perfis de eficácia e não demonstraram evidência de superioridade ou inferioridade em relação à carbamazepina. Levetiracetam demonstrou melhor resultado de eficácia para número de indivíduos livre de convulsão em comparação com fenobarbital e primidona, e para o desfecho descontinuação por

ineficácia terapêutica em comparação com pregabalina e gabapentina. Não houve diferenças estatisticamente significantes para a eficácia entre levetiracetam e os outros antiepiléticos. A carbamazepina mostrou o maior risco de descontinuação do paciente devido a reações adversas intoleráveis, enquanto que a lamotrigina apresentou o melhor perfil de segurança e uma probabilidade de 81% de ser a melhor para o resultado de tolerância para o desfecho de descontinuação devido a reações adversas intoleráveis, seguido do sultiame (60%) e do clobazam (51%). Levetiracetam apresentou pior perfil de tolerabilidade comparado com clobazam e lamotrigina e melhor perfil de tolerabilidade comparado com fenobarbital e primidona. Não houve diferenças estatisticamente significantes para a segurança entre levetiracetam e os demais antiepiléticos. Os novos antiepiléticos - levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, sultiame e topiramato - podem ser considerados para a monoterapia de epilepsia focal, porque demonstraram ser tão eficazes quanto os mais antigos (carbamazepina, clobazam e valproato) para o tratamento da epilepsia focal. A lamotrigina foi o antiepilético com melhor perfil de tolerabilidade, sugerindo que pode ser a melhor opção para o tratamento da epilepsia focal em crianças e adultos <sup>(19)</sup>.

### ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica os seguintes medicamentos para o tratamento da epilepsia <sup>(14)</sup>.

- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400mg, suspensão oral de 20 mg/ml.
- Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/ml.
- Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/ml.
- Ácido valpróico: comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/ml.

Também são fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS os medicamentos abaixo <sup>(14)</sup>:

- Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg
- Etossuximida: xarope de 50 mg/ml.

- Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg
- Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg
- Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg
- Vigabatrina: comprimidos de 500 mg

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### CADTH <sup>(20)</sup>

Há um número limitado de estudos que comparam diretamente levetiracetam com outros agentes antiepiléticos, e as evidências disponíveis podem ser insuficientes para informar uma estratégia de prescrição. Em adultos, o levetiracetam apresentou taxas de convulsões semelhantes em comparação com a liberação controlada de carbamazepina e lamotrigina em dois ensaios clínicos randomizados. Pacientes tratados com levetiracetam podem ser mais propensos a continuar o tratamento de epilepsia em comparação com outros agentes. O custo-efetividade do levetiracetam não está claro.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levetiracetam demonstrou melhor resultado de eficácia para número de indivíduos livre de convulsão em comparação com fenobarbital e primidona, e para o desfecho descontinuação por ineficácia terapêutica em comparação com pregabalina e gabapentina. Levetiracetam apresentou pior perfil de tolerabilidade quando comparado com clobazam e lamotrigina e melhor perfil de tolerabilidade do que fenobarbital e primidona. Não houve diferenças estatisticamente significativas para eficácia e segurança entre levetiracetam e a maioria dos medicamentos disponibilizados nos SUS (carbamazepina, fenitoína, valproato, etossuximida, topiramato e vigabatrina). Os medicamentos clobazam e lamotrigina, são medicamentos disponibilizados pelo SUS, que não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para eficácia quando comparados com o levetiracetam, mas apresentaram melhor perfil de segurança.

## REFERÊNCIAS

1. National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jan. PubMed PMID: 25340221. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247130/pdf/Bookshelf\\_NBK247130.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247130/pdf/Bookshelf_NBK247130.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2016.
2. Banerjee PN, WA. H. Epilepsy: a comprehensive textbook 2008. 45-56 p.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.
4. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75(10):1376-81.
5. Marino R Jr, Cukiert A, E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. Arq NeuroPsiquiater. 1986:243-54.
6. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.
7. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1981;22(4):489-501.
8. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. Epilepsy Behav. 2008;12(4):501-39.
9. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.
10. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. Semin Neurol. 2008;28(4):523-32
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. UCB BIOPHARMA S.A. Keppra. Bula do Profissional. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 20 dez 2016

12. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Keppra (Levetiracetam). Approval. Label approved on 26/10/2016 (PDF). Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/021035s096,021505s036lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021035s096,021505s036lbl.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2016.
13. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Keppra: EPAR - Product Information. Last update 16/11/2016. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2016.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Portaria SAS/MS nº 1.319 – 25/11/2013 Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/01/PT-SAS-N---1319-Epilepsia-RETIFICADA.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2016.
15. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:31-7.
16. Rogawski MA, W. L. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*. 2004.
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommittee on AED Guidelines..Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074.
18. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Levetiracetam. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX14&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX14&showdescription=yes)>. Acesso em: 20 dez 2016.
19. de Almeida Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Marques FA, Pereira LR. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016 Oct 25. doi: 10.1002/phar.1855.
20. CADTH Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Levetiracetam Treatment in Patients with Epilepsy: Clinical and Cost-Effectiveness and Safety. April 06, 2011. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2011/K0339\\_\\_Leveliracetam\\_Treatment\\_for\\_Epilepsy\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2011/K0339__Leveliracetam_Treatment_for_Epilepsy_final.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2016.