

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO FELBAMATO COMPARADO A MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA REFRACTÁRIA EM CRIANÇAS E ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FELBAMATE COMPARED TO DRUGS AVAILABLE IN SUS FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY EPILEPSY IN CHILDREN AND ADULTS: RAPID EVIDENCE REVIEW

RODRIGUES, Cláudia Aparecida¹
NASCIMENTO, Lais Cardoso²
LIMA, Edmila Lucas de³

1. Economista, especialista, Secretaria de Estado da Saúde-GO, claudia.rodrigues@goias.gov.br

2. Enfermeira, mestre e doutoranda da Universidade Federal de Goiás, especialista em Gestão em Saúde, urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva (UTI), docente da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás (SESG) da Secretaria Estadual de Saúde (SES)-GO, docente convidada da Faculdade Evangélica de Goianésia, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO e servidora pública da SMS de Edéia-GO, lais_cardoso99@hotmail.com

3. Enfermeira, Doutoranda em Enfermagem. Mestre em atenção à saúde. Especialista em Economia da Saúde. Analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-GO, edmiladelima@gmail.com

RESUMO

Tecnologia: Felbamato. **Indicação:** Tratamento de epilepsia refratária. **Pergunta:** O Felbamato é mais eficaz e seguro comparado a anticonvulsivantes disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) em pacientes com epilepsia refratária? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (*overview*) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). **Resultados:** Foram selecionadas 2 revisões sistemáticas, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** O felbamato não demonstrou ser uma opção mais benéfica que os demais medicamentos disponíveis no SUS no tratamento de epilepsia refratária a medicamentos. Salienta-se que a maior parte das evidências eram de baixa certeza.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia Refratária; Felbamato; Anticonvulsivantes; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Felbamate. **Indication:** Treatment of refractory epilepsy. **Question:** Is felbamate

more effective and safer compared to anticonvulsants available in Brazilian Public Health System in patients with refractory epilepsy? **Methods:** A rapid review of evidence (overview) of systematic reviews, with bibliographic survey carried out in the PUBMED database, using a structured search strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed using AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Results:** Two systematic reviews that met the inclusion criteria were selected. **Conclusion:** Felbamate did not prove to be a more beneficial option than the other drugs available in the Brazilian Public Health System in the treatment of drug-refractory epilepsy. It should be noted that most of the evidence was of low certainty.

KEYWORDS: Refractory epilepsy; Felbamate; Anticonvulsants; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: Escala “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

DAEs: drogas antiepilépticas

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EEC: Eletroencefalograma.

FDA: *Food and Drug Administration*.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análises.

ILAE: *International League Against Epilepsy*

IC 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

NMDA: Nmetil-D-aspartato

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

RR: *Risk ratio*

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

A epilepsia é caracterizada por crises epiléticas e consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais¹ e pode ser condicionada por no mínimo duas crises reflexas, não provocadas, tendo sua ocorrência em um intervalo superior a 24 horas e/ou uma crise não provocada e chance de uma nova crise ocorrer em pelo menos 60%.²

Considera-se como um distúrbio neurológico crônico, incapacitante mais predominante do mundo³, que afeta aproximadamente 1% da população mundial¹ e representa elevada taxa de morbimortalidade e agravamento psicossociais.⁴ A incidência de epilepsia na infância é mais do que o dobro da incidência na população adulta⁵ e estima-se que cerca de 30% dos casos sejam refratários, de difícil controle medicamentoso.⁶

A *International League Against Epilepsy* (ILAE) define a epilepsia refratária, como a epilepsia resistente a medicamentos, de difícil controle, que é se caracteriza pela falha de dois esquemas de drogas antiepiléticas (DAEs) toleradas e adequadamente escolhidas e usadas (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar a ausência sustentada de crises.⁷ Até 30% das pessoas com epilepsia têm convulsões resistentes aos medicamentos antiepiléticos atualmente disponíveis e requerem tratamento com vários medicamentos antiepiléticos em combinação.⁸

As síndromes epiléticas refratárias consistem em manifestações clínicas cujo os principais síndromicos de difícil controle medicamentoso são: encefalopatia: epilética, psicossomática e mioclônica grave, epilepsias focais refratários e as síndromes: *Lennox-gastaut*, *Doose*, *Sturge-Weber*.⁶

O pilar terapêutico da epilepsia são as DAEs, sendo o tratamento não medicamentoso viável apenas em casos selecionados, e indicados após a falha dos antiepiléticos⁶, o que ocorre com cerca de 20% a 40% dos pacientes.⁷ Todavia, o controle suplementar nas crises em torno de 10% a 15% com acréscimo de um segundo fármaco em pacientes com epilepsia refratária a monoterapia.⁶

As recomendações para o tratamento da epilepsia resistente se condicionam em caso de falha do primeiro medicamento, fazer a substituição gradual por outro de primeira escolha e manter a monoterapia. Ocorrendo a falha na segunda tentativa, recomenda-se a opção de tentar duas drogas (fármacos) antiepiléticos em acordo com as evidências.⁶

Existem cerca de 26 AEDs indicados para o tratamento da epilepsia.³ No Brasil, os AEDs disponíveis no SUS são: Ácido valpróico (valproato de sódio); Carbamazepina; Clobazam; Clonazepam; Etossuximida; Fenitoína; Fenobarbital; Gabapentina; Lamotrigina; Levetiracetam; Primidona; Topiramato; Vigabatrina.^{6,9,10}

O surgimento de novas drogas tem proporcionado utilizar como terapia adjuvante no controle das crises parciais refratárias, como o felbamato¹⁰, também denominado por Taloxa®, é um medicamento de segunda geração.⁸ Essa droga é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de convulsões focais e da síndrome de *Lennox-Gastaut*. Deve ser considerado para pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, onde o benefício do controle das crises supera o risco de eventos graves e está disponível na forma de comprimidos convencionais e de suspensão oral. As formulações de comprimidos disponíveis estão em doses de 400 mg e 600 mg. A suspensão oral está disponível em suspensão de 600 mg/5 ml.¹¹

Registro da tecnologia na ANVISA

O Felbamato não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Estágio de incorporação ao SUS

Felbamato não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), para a indicação de tratamento de epilepsia refratária, e não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)⁹, portanto não é disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não há indicação do felbamato para o tratamento de epilepsia refratário em Protocolos Clínicos

e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para Epilepsia⁶ e Consenso Brasileiro de especialista.¹²

Objetivo

Analisar as evidências científicas dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade do Felbamato em comparação com medicamentos disponíveis no SUS, para o tratamento de Epilepsia refratária em crianças e adultos.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

O Felbamato é mais eficaz ou efetivo comparado a anticonvulsivantes disponíveis no SUS a pacientes crianças e adultos com epilepsia refratária?

P: Crianças e adultos em uso de anticonvulsivantes refratários à epilepsia.

I: Felbamato.

C: Anticonvulsivantes disponíveis no SUS (Ácido valpróico/ valproato de sódio, Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina) e/ou placebo.

O: Eficácia, efetividade (minimização de convulsões), segurança (evento adverso- EA).

S: Revisão sistemática (RS), Metanálise (MA) e Ensaio Clínico Randomizado (ECR).

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no contexto de avaliação de tecnologias em saúde, elaborada para facilitar a tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva *et al.*¹³

CrITÉRIOS de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS de ECR, de preferência com MA, sobre a eficácia e segurança de felbamato no tratamento de quadro síndrômico de Epilepsia refratária em crianças e adultos realizados nos últimos 5 anos, que incluíssem o maior número

possível de ensaios clínicos disponíveis na literatura; estudos com meta-análise, resumizando os dados dos desfechos e comparando direta ou indiretamente os anticonvulsivantes entre si e com placebo. Não houve restrições quanto aos idiomas e dosagem.

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED em outubro de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

| Estratégia na base PUBMED | Resultados |
|--|-------------------|
| <i>(((Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Seizures[MeSH Terms]) OR (Drug resistant epilepsy[MeSH Terms]) AND (Felbamate[MeSH Terms]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))</i> | 26 |

Fonte: os próprios autores

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 26 registros. Durante a leitura e análise de título e resumo, foram selecionadas seis publicações. Estas foram inteiramente lidas e analisadas, ao final foram selecionadas 02 revisões sistemáticas atenderam aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica do estudo selecionado foi avaliada por dois revisores utilizando a ferramenta AMSTAR-2¹⁴ para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da RS incluída e a avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2 – Características das revisões sistemáticas incluídas.

| | |
|-------------------|--|
| Estudo | Brigo <i>et al.</i> ¹⁵ |
| Objetivo | Avaliar a eficácia e a tolerabilidade de medicamentos anticonvulsivantes para a síndrome de Lenn/ox-Gastaut. |
| Métodos | Revisão sistemática de 11 ECR (n=1.277), com metanálise. Comparou 07 anticonvulsivantes de primeira e segunda geração com placebo e entre si, no tratamento de epilepsia refratária por meio da síndrome de <i>Lennox-Gastaut</i> . Avaliou o risco de viés dos ECR com o instrumento RoB da Cochrane e a certeza de evidência com a ferramenta GRADE. |
| Conclusões | <p>Apenas um estudo comparava o felbamato com placebo e apresentou pouca ou nenhuma em relação a ausência de convulsões em nenhum dos regimes durante a fase de tratamento. A dose inicial de felbamato adicionado foi de 15 mg/kg/dia, aumentada para 30 mg/kg após sete dias e para 14 mg/kg/dia ou 3600 mg/dia (o que for menor) após 14 dias.</p> <p>O estudo resultou em evidências de baixa certeza de que 53 pessoas a mais por 1.000 (IC 19 a menos a 716 a mais) com felbamato adicionado ficaram livres de convulsões durante um registro de EEG no final da fase de tratamento, em comparação com placebo adicional (RR 2,92, 95% CI 0,32 a 26,77).</p> <p>A adição de felbamato (fase de tratamento) pode ter feito pouca ou nenhuma diferença em termos de relato de ausência de convulsões e eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo quando comparado a adição de placebo (evidência de baixa certeza). aumento da liberdade de convulsões em comparação com placebo adicional (evidência de baixa certeza).</p> |
| Limitações | Os estudos foram conduzidos apenas com pacientes com síndrome de <i>Lennox-Gastaut</i> e todos os estudos incluídos usaram anticonvulsivantes como terapia complementar. A maioria dos autores declararam conflito de interesse uma vez que alguns receberam algum tipo de benefício de instituições. |
| Evidência | RS de confiabilidade alta (AMSTAR-2 ¹⁴) |

Continua na próxima página...

Quadro 2 – Continuação.

| | |
|-------------------|--|
| Estudo | Shi <i>et al.</i>¹³ |
| Objetivo | Avaliar a eficácia e a tolerabilidade do felbamato versus placebo quando usado como tratamento complementar para pessoas com epilepsia de início focal resistente a medicamentos. |
| Métodos | Revisão sistemática de 4 ECR (n=236) que investigou o uso de felbamato comparado com placebo em pessoas com epilepsia focal resistente a medicamentos. Os autores avaliaram o risco de viés dos ECR com o instrumento RoB 2 da Cochrane e a certeza de evidência com a ferramenta GRADE. |
| Conclusões | Tendo em vista as deficiências metodológicas, o número limitado de estudos incluídos e as diferenças nas medidas de resultados, não foram encontradas evidências confiáveis para apoiar o uso de felbamato como terapia complementar em pessoas com epilepsia de início focal resistente a medicamentos. Além disso, houve evidências mistas sobre se mais pessoas abandonam o tratamento com felbamato ou placebo. Notavelmente, menos de 10% das pessoas em cada ensaio abandonaram o tratamento quando estavam recebendo felbamato, sugerindo que o felbamato pode ter boa tolerabilidade. Os efeitos colaterais relatados por todos os quatro estudos, sugerindo que são os mais comuns, foram dor de cabeça, tontura e náusea. |
| Limitações | Os quatro ECR incluídos nesta revisão estudaram um pequeno número de pessoas, durante um curto período de tempo (menos de 10 semanas), ademais apresentaram alto risco de viés, deficiências metodológicas e diferenças nas medidas de resultados. |
| Evidência | RS de confiabilidade baixa (AMSTAR-2 ¹⁴) |

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

| Revisão sistemática | Item do AMSTAR-2 ¹⁵ | | | | | | | | | | | | | | | | Confiabilidade |
|---|--------------------------------|----|---|----|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| Brigo <i>et al.</i>¹⁵ | S | SP | S | SP | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | Alta |
| Shi <i>et al.</i>¹³ | S | S | S | SP | S | S | S | S | S | S | N | N | S | S | S | S | Baixa |

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

O estudo Brigo *et al.*¹⁵ é uma RS com MA que foi classificada como tendo alta qualidade (ou alta confiabilidade) na avaliação do AMSTAR-2. Incluíram 11 ECR (n= 1.277 participantes) que avaliaram a eficácia e a tolerabilidade de medicamentos anticonvulsivantes para síndrome de *Lennox–Gastaut* (SLG). A duração dos ECRs foi de aproximadamente 11 semanas a 112 semanas. Foi avaliado o risco de viés dos ECRs incluídos através da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane, bem como foi avaliada a certeza da evidência através do instrumento GRADE.

Os autores da RS analisada foram empregados pelo fabricante de clobazam. Não foi identificado viés de publicação nos ECR incluídos nesta RS, mas em alguns estudos os investigadores declararam interesses financeiros em seu patrocinador do estudo. Dentre os 11 ECRs, houve 01 ECR que verificou a eficácia para SLG e tolerabilidade do felbamato, por meio de comparação da adição de felbamato e adição de placebo a medicamentos anticonvulsivantes. O ECR apresenta evidência de baixa qualidade e foi composto por 73 participantes.¹⁵

Quanto ao efeito do felbamato associado a medicamentos anticonvulsivantes *versus* placebo associado a medicamentos anticonvulsivantes para o desfecho de redução de convulsões, tolerabilidade e eventos adversos, verifica-se que em todos os casos o RR está a favor do regime de felbamato, mas o IC é muito grande e inclui a possibilidade de um efeito favorecendo qualquer regime de tratamento, não tendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, como descrito a seguir: Número de participantes livres de todas as convulsões (gravadas por circuito fechado televisão e eletroencefalografia); Fase de tratamento (RR: 2.92, IC 95% 0.32 a 26.77); Fase de manutenção (RR: 5.84, IC 95% 0.74 a 46.11). Número de participantes livres de todas as convulsões: Fase de tratamento (Nenhum participante estava livre de convulsões); Fase de manutenção (RR: 3.89, IC 95% 0.46 a 33.17). Número de participantes livres de convulsões atônicas: Fase de tratamento (RR: 6.43, IC 95% 0.30 a 137.10); Fase de manutenção (RR 6.99, IC 95% 0.62 a 78.73). Número de participantes livres de convulsões tônico-clônicas: Fase do tratamento (RR: 1.62, IC 95% 0,17 a 15,99); Fase de manutenção (RR: 5.69, IC 95% 0,80 a 40,51). Número de participantes com graves eventos adversos: (RR: 2.59,

IC 95% 0,75 a 9,01). Número de participantes com eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo (RR: 0,97, IC 95% 0,06 a 14,97). Em todos os resultados foi rebaixada a certeza de evidência duas vezes para imprecisão (de alto para baixo), porque a estimativa do efeito apresenta um IC muito amplo.¹⁵

A adição de felbamato (fase de tratamento) pode ter feito pouca ou nenhuma diferença em relação à ausência de convulsões e eventos adversos levaram a descontinuação do estudo quando comparado ao placebo adicional (evidência de baixa qualidade). No entanto, quando as convulsões foram registradas em um ambiente de pesquisa/ Eletroencefalograma (EEG), o felbamato adicionado pode ter aumentado a ausência de convulsões em comparação com o placebo adicional (evidência de baixa qualidade).¹⁵

Em relação aos demais anticonvulsivantes foi encontrada alta qualidade da evidência de que a adição de lamotrigina reduziu pelo menos 50% na média do número de convulsões relatadas (RR: 1,66, IC 95%: 1,02 a 2,70). Foi também identificada baixa qualidade da evidência de que a adição de lamotrigina pode ter reduzido o número de eventos adversos com baixa descontinuação do estudo quando comparado ao placebo adicional (RR: 2,13, IC 95%: 1,21 a 3,75). A adição de rufinamida reduziu 50% na média das convulsões relatadas, quando comparada com placebo adicional, em evidência de alta confiança (RR: 2,70, IC 95%: 1,52 a 4,81). Também foi encontrada evidência de baixa confiança de que a adição de rufinamida pode ter pouca ou nenhuma diferença no efeito, em comparação com placebo adicional ou outro anticonvulsivante não especificado, na redução do número de participantes com eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo (RR: 4,14, IC 95%: 0,49 a 34,86). O topiramato adicionado pode ter reduzido pelo menos 75% no número médio de convulsões relatadas (RR: 8,22, IC 95%: 0,60 a 112,62), e provavelmente fez pouca ou nenhuma diferença para o número de eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo, quando comparado à adição de placebo (RR: 2,29, IC 95%: 0,86 a 6,11) (evidência de baixa qualidade).¹⁵

Ao se tratar de canabidiol, cinromida e clobazam, ficou incerto se estes medicamentos reduziram todos os tipos de convulsões, devido a este resultado não ter sido relatado ou por ter evidência de qualidade muito baixa. Ademais, foram encontradas evidências de alta

confiabilidade de que o canabidiol adicional e clobazam adicionais aumentou o número de participantes com eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo, quando comparado ao placebo adicional. Não foi constatada nenhuma evidência de eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo na comparação de cinromida em associação com placebo adicional.¹⁵

A RS Shi et al.¹⁶ foi classificada de baixa qualidade (ou baixa confiabilidade) na avaliação do AMSTAR-2. Os 04 ECRs (n= 236 participantes) avaliaram o uso do Felbamato comparado a placebo como terapia complementar aos medicamentos antiepilépticos padrão para epilepsia focal resistente a medicamentos. A duração foi por um curto período de tempo (menos de 10 semanas). Foi avaliado o risco de viés dos ECR incluídos através da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane, bem como foi avaliada a certeza da evidência através do instrumento GRADE.

Os ECR apresentaram risco claro de viés em relação à ocultação de alocação dos participantes e dados de desfechos incompletos. Além disso, a avaliação do GRADE apresentou muito baixa a qualidade da evidência. Em relação à eficácia do Felbamato para redução de convulsões, dois estudos apresentaram uma expressiva redução na ocorrência de convulsões com o auxílio do felbamato quando comparado com o placebo.¹⁶

De maneira similar, houve descrições divergentes sobre a retirada do tratamento, a maioria descreveu a baixa retirada do medicamento no geral e constataram uma maior ocorrência de abandono do tratamento para os participantes que receberam felbamato. Na maior parte dos casos, as proporções para retirada do medicamento entre os grupos tratados com felbamato mantiveram-se abaixo de 10% (dez por cento), propondo que o felbamato pode ser provavelmente bem tolerado. Os eventos adversos mais frequentes foram: dor de cabeça, tontura e náusea. Embora haja evidências de eventos adversos graves decorrentes do uso de felbamato, assim como anemia aplástica ou insuficiência hepática, que são raros.¹⁶

Pontualmente, apesar das evidências recomendarem o felbamato para diminuir a frequência de convulsões é relevante salientar que continuam muito incertos se o felbamato possui efeito terapêutico e se além do mais a dimensão do efeito tem alguma expressividade clínica ou

significância.

CONCLUSÃO

As evidências encontradas apresentam baixa qualidade e indicam que o felbamato não apresenta um efeito clinicamente relevante para redução na frequência de convulsões e a ocorrência de eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns apresentados foram: dor de cabeça, náuseas e tontura. Ainda, há o risco de apresentar EA graves, assim como anemia aplástica ou insuficiência hepática.

Dentre os anticonvulsivantes mais eficazes e seguros, observou-se que o medicamento com maior eficácia e segurança apresentado foi o topiramato, seguido de rufinamida e lamotrigina. A ausência de estudos recentes de alta confiabilidade voltados ao felbamato como adjuvante para epilepsia refratária, pode refletir no verdadeiro efeito do felbamato iferente do relatado nesta nota técnica.

Diante desse resultado, o felbamato não demonstrou ser uma opção mais benéfica que os demais medicamentos disponíveis no SUS no tratamento de epilepsia refratária. Salieta-se que a maior parte das evidências derivadas da RS e da MA de comparações indiretas eram de baixa certeza, conforme avaliação pelo GRADE, podendo mudar com futuras pesquisas experimentais. Estudos sobre a viabilidade econômica para o estado de goiás seriam necessários para avaliar a incorporação da tecnologia felbamato para o perfil de pacientes analisados nesta NTRR.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Cláudia Aparecida Rodrigues, Lais Cardoso do Nascimento e Edmila Lucas de Lima não possuem vínculo com a indústria farmacêutica e não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos A V, et al. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2009 Dec 9;9(12):1791–802. [cited 2022 Oct 25] Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ern.09.114>

2. Wells RHC, Bay-Nielsen H, Braun R, Israel RA, Laurenti R, Maguin P TE. CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde [Internet]. EDUSP, editor. São Paulo; 2011. [cited 2022 Oct 25] Available from: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>
3. Zuberi SM, Symonds JD. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2015 Nov;91(6):S67–77. [cited 2022 Oct 25] Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755715001229>
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 Apr;55(4):475–82. [cited 2022 Dec 6] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12550>
5. Zuberi SM, Symonds JD. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *J Pediatr* [Internet]. 2015 Nov;91(6):S67–77. [cited 2022 Dec 6] Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpdp.2015.09.002>
6. Ministério da Saúde (BR). Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018. Brasília: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília: Conitec. [Internet]. 2018. [cited 2022 Dec 6] Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0017_27_06_2018.html
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Nov 3;51(6):1069–77. [cited 2022 Dec 6] Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
8. French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. *Neurology* [Internet]. 1999 May 1;52(8):1540–1540. [cited 2022 Dec 6] Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.52.8.1540>
9. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos 2022 [Internet]. 1ª edição. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos estratégicos em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde [Internet]. 2022. 181 p. [cited 2022 Dec 6] Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>
10. Costa LL de O, Brandão EC, Marinho Segundo LMDB. Atualização em epilepsia. *Rev Med* [Internet]. 2020 Apr 24;99(2):170–81. [cited 2022 Dec 6] Available from: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>
11. Hanrahan B, Carson RP. Felbamate [Internet]. [Internet]. StatPearls, editor. StatPearls.

- Treasure Island; 2022. [cited 2022 Dec 19] Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331676>
12. Terra VC, D’Andrea-Meira I, Amorim R, Arruda F, Oliveira AJ de, Paola L De, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2016 Dec;74(12):1031–4. [cited 2022 Dec 19] Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016001201031&lng=en&tlng=en
13. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Dec 8;18(1):51. [cited 2022 Dec 19] Available from:
<https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-018-0512-z>
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;j4008. [cited 2022 Dec 19] Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
15. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. [cited 2022 Dec 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33825230>
16. Shi LL, Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Dong J, Ni H, Geng J. Felbamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2022 Aug 1;8(8):CD008295. [cited 2022 Dec 19] Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35914010>