

Nota Técnica 59388

Data de conclusão: 23/12/2021 16:20:38

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 59388

CID: G40.4 - Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Diagnóstico: Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: sultiamo

Via de administração: VO

Posologia: sultiamo 50 mg, 90 cps/mês. Tomar 01 cp 8/8h

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: sultiamo

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há múltiplos anticonvulsivantes previstos em PCDT e, atualmente, disponíveis pelo SUS [\(1\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: sultiamo

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: sultiamo

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: sultiamo

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O sultiamo é uma sulfonamida inicialmente investigada para uso em epilepsia em ensaios clínicos na década de sessenta (14). Seu principal mecanismo de ação é a inibição da anidrase carbônica no sistema nervoso central. Apesar de descoberto há mais de cinquenta anos, o sultiamo nunca foi licenciado para ampla distribuição de forma que, atualmente, é um anticonvulsivante, cuja a principal indicação é o tratamento das epilepsias benignas da infância com pontas centrotemporais, além de também ser utilizado como adjuvante no tratamento de epilepsia refratária em alguns países da Europa Central e Israel.

Para a presente nota técnica, foram encontrados apenas relatos de caso e estudos observacionais descrevendo o uso do sultiamo no tratamento de epilepsia refratária no contexto da LKS e da CSWS (9,12,15–18). Citado em processo, estudo observacional acompanhou por entre 1,5 e 16 anos 53 pacientes com presença de descargas epiléticas contínuas durante o sono (15). O sultiamo foi utilizado em combinação a outros anticonvulsivantes diversos e em doses extremamente variadas (de 5 a 30 mg/kg/dia). Ademais, foram incluídos casos de epilepsia refratária heterogêneos, ou seja, com prognósticos muito diferentes. Para apresentar os resultados, dividiu-se os casos em dois grupos conforme a etiologia da epilepsia: epilepsia idiopática (de causa desconhecida) e não idiopática. Com a adição do sultiamo, 10 de 28 (36%) participantes com epilepsia não-idiopática (associada a paralisia cerebral, esclerose tuberosa e a malformação congênita do cérebro) apresentaram remissão completa das convulsões. Em paralelo, 21 de 25 (84%) dos pacientes com epilepsia idiopática (diagnosticados com quadros de epilepsia benigna da infância e de CSWS) exibiram remissão completa das convulsões. É digno de nota que 20 dos 25 pacientes com epilepsia idiopática possuíam diagnóstico de epilepsia benigna da infância. Depois de uma média de seguimento de seis anos, os pacientes permaneceram com exame eletroencefalograma inalterado e pode-se observar melhora no desempenho escolar. Conclui-se o estudo sugerindo que se investigue mais profundamente o uso do sultiamo em pacientes com presença de descargas epiléticas contínuas durante o sono.

Publicada em 2019, revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e tolerabilidade do sultiamo como terapia adjuvante no tratamento de epilepsia refratária, em comparação com placebo ou com medicamento antiepilético (19). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado (20). Nele, 37 bebês, com idades entre 3,5 e 15 meses, diagnosticados com Síndrome de West foram randomizados em dois grupos: tratados com sultiamo (n=20) e manejados com placebo (n=17), ambos combinados a terapia de base com piridoxina. Depois de nove dias de tratamento, seis pacientes tratados com sultiamo apresentaram resposta completa em comparação a nenhum dos pacientes em uso de placebo (eficácia de 30% com intervalo de confiança de 95% de 12 a 54%, P=0,022). Dezoito (48%) dos 37 pacientes, apresentaram eventos adversos (45% no sultiamo versus 53% no placebo, sem diferença estatisticamente significativa). Os pacientes que responderam ao sultiamo foram acompanhados por, em média, 16 meses. Nesse período, nenhum deles apresentou recaída da epilepsia. O estudo além de ter uma amostra pequena, apresentava um alto risco de viés por não apresentar detalhes do cegamento e dos resultados, o que impactou negativamente na qualidade das evidências. No momento não há nenhuma evidência para o uso de sultiamo como terapia adjuvante em pessoa com epilepsia, exceto na síndrome de West

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado

Conclusão

Tecnologia: sultiamo

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- Não existe evidência de eficácia ou segurança que embase o uso de sultiamo no tratamento de epilepsia refratária. As evidências disponíveis incluíram pouquíssimos pacientes, apresentando benefício clínico questionável sem descrição detalhada de eventos adversos e descontinuação do tratamento.
- Destaca-se, ainda, a inexistência de estudos com grupo controle que comparem a eficácia de sultiamo a, por exemplo, placebo.
- Além da eficácia clínica duvidosa e da toxicidade potencial, não foram encontrados estudos de custo-efetividade. Com base nos valores incluídos no processo, estima-se impacto orçamentário importante.
- O produto sultiamo não está devidamente registrado em nossa agência sanitária, de forma que sua eficácia e segurança não foram adequadamente avaliadas.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf\)](#)
[2. Angus Wilfong. Epilepsy syndromes in children. \[Internet\]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=Continuous%20Spike%20and%20Wave&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=Continuous%20Spike%20and%20Wave&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
[3. Fernández IS, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol.* 2012;47\(6\):390–410.](#)
[4. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 10 de janeiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)
[5. Fernández IS, Peters JM, An S, Bergin AM, Takeoka M, Rotenberg A, et al. Long-term response to high-dose diazepam treatment in continuous spikes and waves during sleep. *Pediatr Neurol.* 2013;49\(3\):163–70.](#)
[6. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Drugs.*](#)

[2005;7\(6\):377–89.](#)

[7. Aeby A, Poznanski N, Verheulpen D, Wetzburger C, Van Bogaert P. Levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: experience in 12 cases. *Epilepsia*. 2005;46\(12\):1937–42.](#)

[8. Chen X-Q, Zhang W-N, Yang Z-X, Zhao M, Cai F-C, Huang S-P, et al. Efficacy of levetiracetam in electrical status epilepticus during sleep of children: a multicenter experience. *Pediatr Neurol*. 2014;50\(3\):243–9.](#)

[9. Van Den Munckhof B, Van Dee V, Sagi L, Caraballo RH, Veggiotti P, Liukkonen E, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia*. 2015;56\(11\):1738–46.](#)

[10. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, Toledo-Morrell L de, Pierre-Louis SJ, et al. Landau–Kleffner syndrome: treatment with subpial intracortical transection. *Brain*. 1995;118\(6\):1529–46.](#)

[11. Peltola ME, Liukkonen E, Granström M, Paetau R, Kantola-Sorsa E, Valanne L, et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2011;52\(3\):602–9.](#)

[12. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Avaria MFL, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res*. 2013;105\(1–2\):164–73.](#)

[13. Duran MH, Guimarães CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau–Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev*. 2009;31\(1\):58–63.](#)

[14. Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. Sulthiame monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;\(3\).](#)

[15. Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R, Ferraro SM, Galicchio S, Amartino H. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep \(ESES\). *Epilepsia*. 2012;53\(7\):1156–61.](#)

[16. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep \(ESES\). *Epilepsia*. 2009;50\(6\):1517–24.](#)

[17. Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R, Gaily E, Peltola M, Granström M. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*. 2010;51\(10\):2023–32.](#)

[18. Wirrell E, Ho AW-C, Hamiwka L. Sulthiame therapy for continuous spike and wave in slow-wave sleep. *Pediatr Neurol*. 2006;35\(3\):204–8.](#)

[19. Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;\(8\).](#)

[20. Debus OM, Kurlmann G, Study Group. Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia*. 2004;45\(2\):103–8.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED8, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de epilepsia refratária com crises focais com generalização secundária no hemisfério direito. Ainda, apresenta exame eletroencefalograma em sono

evidenciando presença de descargas elétricas em hemisfério cerebral esquerdo com característica de ponta-onda contínua. Realizou tratamento prévio com clobazam, clonazepam, carbamazepina, levetiracetam, valproato de sódio, lamotrigina e fenobarbital. Nesse contexto, pleiteia o fármaco sultiamo.

A epilepsia é uma condição neurológica grave que frequentemente está associada ao estigma, comorbidades psiquiátricas e distúrbios cognitivos além dos altos custos econômicos. Caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (1,2). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência.

A parte autora apresenta um subtipo específico de epilepsia focal, associada a descargas epiléticas contínuas durante o sono (2,3). Quando a atividade epileptiforme ocorre em mais de 85% do registro de sono não-REM é chamada de estado de mal elétrico do sono. O padrão de ponta-onda contínua em sono (ou POCS), citado em laudo médico, cursa com o quadro de estado de mal elétrico do sono. Tais achados eletroencefalográficos quando combinados a manifestações clínicas específicas são denominados de encefalopatia epilética com picos e ondas contínuas durante o sono (do inglês, epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep ou CSWS). As manifestações clínicas da CSWS são convulsões combinadas à regressão do desenvolvimento da criança em, pelo menos, dois domínios. Dessa forma, as crianças acometidas pela síndrome apresentam desenvolvimento normal, ou discretamente anormal, até entre dois e quatro anos de idade. Nesse ponto, começam com convulsões que, inicialmente, ocorrem fora do sono e são tipicamente clônicas ou tônico-clônicas unilaterais. Nos anos seguintes, a doença cursa com um aumento acentuado na frequência e nos tipos de convulsões. Concomitantemente, por volta dos seis anos de idade, percebe-se importante regressão neurocognitiva na maioria dos pacientes. A regressão é vista em um amplo espectro de domínios, incluindo linguagem, comportamento, aprendizagem, memória, atenção, interações sociais, habilidades motoras e inteligência global. É digno de nota que existem outras síndromes epiléticas associadas a descargas contínuas durante o sono e à regressão do desenvolvimento infantil, como a síndrome de Landau-Kleffner (LKS). Atualmente, a LKS é considerada parte de um espectro da CSWS, com a mesma fisiopatologia. Na LKS, contudo, tem-se regressão predominantemente na linguagem da criança.

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,2,4). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitóina e ácido valproico como primeira linha de tratamento (1). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (4). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago.

Atualmente, não existem ensaios clínicos controlados que investigaram tratamentos específicos para CSWS (2). Sabe-se, entretanto, que drogas antiepiléticas clássicas, como

carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e fenitoína, podem induzir o aparecimento de CSWS; e, portanto, devem ser evitadas. Em geral, usam-se medicamentos anticonvulsivantes, como valproato de sódio, clonazepam e levetiracetam que, eventualmente, podem ser associados a corticosteróides e a benzodiazepínicos [\(5-8\)](#). Em alguns casos, pode-se realizar tratamento cirúrgico [\(5,9-11\)](#). Apesar do tratamento agressivo, o prognóstico é reservado com epilepsia persistente e intratável combinada ao deterioro cognitivo [\(12,13\)](#).