

Cuidados na Interpretação dos Guias para Tratamento Medicamentoso de Epilepsia

Carlos A. M. Guerreiro*

FCM – Universidade de Campinas (UNICAMP)

RESUMO

Este artigo revê de modo crítico o papel da medicina baseada em evidência, os guias desde sua preparação até a sua interpretação. Os pontos fortes e suas limitações são apresentados e o porquê da sua extrema popularidade, principalmente nos países desenvolvidos. Discute aspectos importantes destes guias para o tratamento medicamentoso das epilepsias, assim como alguns recentes ensaios clínicos sobre o uso de novas drogas anti-epilépticas. Conclui ainda que mesmo quando há evidências a experiência clínica não deve ser substituída ou negligenciada, uma vez que a conduta final deve ser tomada pelo clínico diante do seu paciente específico com suas necessidades especiais.

Unitermos: Drogas antiepilépticas, guias de tratamento medicamentoso das epilepsias, medicina baseada em evidência.

ABSTRACT

Caution in the interpretation of guidelines for drug treatment of epilepsy

This article critically reviews the role of evidence-based medicine and its guidelines, from their logistic preparation to their interpretation. The strengths and weaknesses of the methodological points are presented, as well the reasons for the extreme popularity of the guidelines in developed countries. The review discusses the main foundations of the most cited guidelines and some recent large studies. Some of the final conclusions are that clinical experience is always an important factor to consider, even in the face of solid evidence, to achieve the best possible management of any particular patient.

Key words: Antiepileptic drugs, guidelines for medical treatment of epilepsy, evidence-based medicine.

INTRODUÇÃO

O objetivo deste capítulo é rever criticamente a utilidade dos guias baseados em evidência para o tratamento medicamentoso das epilepsias. O presente artigo contemplará um espaço maior para os guias mais citados na literatura, principalmente os da Academia Americana de Neurologia (AAN)^{1,2} sobre tratamento de epilepsia em pacientes recém diagnosticados e de difícil controle e o guia da Liga Internacional de Epilepsia (ILAE).³ Discutirá ainda, o porquê da extrema popularidade desses guias e

os recentes estudos ingleses (SANAD)^{4,5} sobre o uso das drogas antiepilépticas (DAE).

MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

O termo medicina baseada em evidência (MBE) foi usado pela primeira vez por Sackett et al. nos anos 90.⁶ Os autores refinaram a definição para “a integração da melhor evidência de pesquisa com *expertise* clínica e valores do paciente na tentativa de melhorar a qualidade da informação sobre as quais as decisões são feitas e conseguir a melhor

* Professor Titular de Neurologia – Departamento de Neurologia – FCM – Universidade de Campinas (UNICAMP).
Received June 10, 2008; accepted July 18, 2008.

conduta possível”. MBE substituiu o termo “epidemiologia clínica”. Outro termo também utilizado é “prática baseada em evidência”. Este modelo visa atuar sobre resultados clínicos reais e não teóricos.⁷ O objetivo da MBE é aplicar de modo mais consistente evidências provenientes de pesquisa à prática médica.

A prática da MBE pode ser ainda vantajosa em países em desenvolvimento em razão da escassez de recursos financeiros e a necessidade de sua racionalização.⁸ A utilização de intervenções terapêuticas, sem evidências de benefício, ineficazes ou inseguras, é totalmente injustificável e socialmente reprovável. Por outro lado, é necessária a implementação de práticas de custo-benefício.

Na sua essência a MBE mostra que se deve ter cautela sobre ações que são baseadas somente na experiência e na extrapolação de ciência básica.

A aquisição de habilidade crítica é um dos principais dogmas do movimento de MBE.

A questão do equilíbrio evidência/falta de evidência não é uma questão de tudo ou nada. Liberati et al. (2007)⁹ exemplificaram as quatro razões para isto: a) em muitas práticas clínicas, mesmo com ensaios clínicos randomizados (ECR) bem conduzidos, tudo o que podemos ter é um “peso de evidência” com resultados conflitantes; b) outras vezes os ECR não estão disponíveis porque não foram realizados; c) a qualidade dos ECR é pobre, e não permite interpretação adequada; e d) ECR não podem ser conduzidos por razões práticas ou éticas.

Alguns fatores obscurecem ou tiram a efetividade da MBE. Hoje há uma enorme influência comercial na atividade médica. A falta de informação médica independente e a “poluição” causada pela interferência comercial é muito evidente. A prática médica, ainda hoje, é cheia de intervenções ineficazes, mal informada por mensagens intencional ou não intencionalmente criadas. A qualidade da pesquisa médica é muitas vezes pobre. Os sistemas de saúde são fortemente influenciados pelos “lobbies” da indústria farmacêutica. Pesquisas financiadas independentemente por órgãos públicos são extremamente necessárias. Conflitos de interesse dos investigadores frequentemente trazem dúvida na credibilidade da pesquisa.

Ainda que com todas as limitações, a MBE tem levado a melhor qualidade das pesquisas clínicas, conscientizado profissionais da área de saúde, administradores e agentes que fazem a política de saúde.

BREVE HISTÓRICO DO ENSAIO CLÍNICO

O primeiro ensaio clínico controlado que se tem notícia ocorreu em 1747 e foi desenvolvido por James Lind, um médico da marinha real britânica. Na procura pela cura do escorbuto ele administrou a seis grupos de dois marinheiros os seguintes tratamentos: 1. um quarto de galão de sidra por dia; 2. éter; 3. vinagre; 4. água do mar; 5. pasta contendo alho, rabanete, bálsamo do Peru, mirra; e 6. laranjas e limões. Após

seis dias observou que todos os marinheiros permaneciam doentes exceto os dois do grupo 6. Este estudo, apesar de não ter sido cego, permitiu aos ingleses que estocassem limões nos seus navios e tornasse o escorbuto um problema do passado. Os marinheiros ingleses foram apelidados de “limonados” (*limeys*). Posteriormente, mais de um século após, com a descoberta da vitamina C esclareceu-se a base da cura. Foi só na década de 50 (1950) que o ensaio clínico randomizado tornou-se o padrão de excelência em pesquisa clínica. Houve um intervalo de mais de duzentos anos entre o estudo de Lind e o estudo clínico controlado.¹⁰

DECISÃO CLÍNICA

Toda decisão clínica depende de evidência, seja ela adquirida através de informações de um livro texto, artigo, cursos, aulas, opinião de colega, etc... O que os guias baseados em evidência fazem é tentar padronizar e dar valor qualitativo e quantitativo a esta informação. Em outras palavras, dar pesos diferentes às origens da informação e com isto valorizá-la de modo diferente.

A decisão clínica depende de vários fatores: o conhecimento do médico da evidência, sua habilidade e experiência clínica e sua atitude frente ao problema; o sistema de saúde com seus recursos, disponibilidades, exames, suprimento e financiamentos; os valores, preocupações e expectativas do paciente e preocupação com litígio, principalmente nas sociedades mais organizadas.

GUIAS

A definição de guia do Instituto de Medicina¹¹ é: “Guias práticos são afirmativas sistematicamente desenvolvidas para assistir às decisões de médicos e pacientes sobre o cuidado médico em situações clínicas específicas”.

Nem todos os guias são baseados em evidência. Alguns incluem consenso entre os autores. AAN usa o termo parâmetro prático para definir as suas afirmativas baseadas em evidência. A vantagem dessa abordagem é que suas afirmações têm alto grau de validação. Por outro lado, como há muitas lacunas do conhecimento e de dados, o clínico pode ter muitas questões sem respostas.

Um algoritmo dos passos necessários para a criação de um guia está colocado na Figura 1.

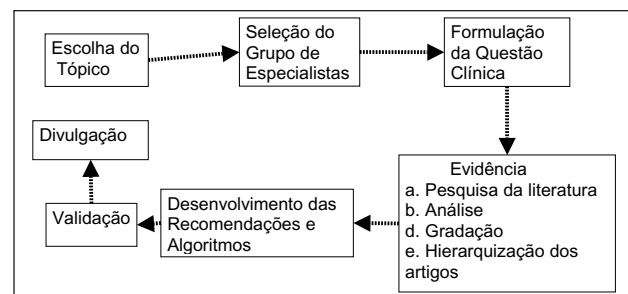


Figura 1. Algoritmo do desenvolvimento de um guia.

Interesse nos Guias

Há um crescente interesse mundial nos guias baseados em evidência. O atarefado clínico dificilmente consegue ler os principais artigos de seu interesse pela vertiginosa produção científica disponível. Ainda mais, as informações disponíveis na rede mundial de computadores nem sempre são de boa qualidade. Em 2006, o Medline incluiu mais de 730.000 novos artigos. Em virtude desse imenso volume de informações médicas, o uso das melhores evidências só é possível com estratégias para identificar os estudos mais relevantes. Estes podem ser obtidos de várias fontes. Desde a obtenção dos artigos originais, resumos com avaliação metodológica, revisões sistemáticas e guias (*guidelines*) Resumos de artigos originais com avaliação metodológica podem ser disponíveis no ACP Journal Club. É acessado pela internet em www.acpjc.com. O PubMed (www.pubmed.org) é o site mais utilizado para localização de artigos originais. Artigos completos são disponibilizados no portal Periódicos da Capes (www.periodicos.capes.gov.br). A biblioteca virtual em saúde (BVS) da BIREME disponibiliza artigos e o serviço é pago. O site é <www.bireme.br>.

Os guias são disponibilizados gratuitamente pelo National Guideline Clearing House (NGC) no site <www.guideline.gov>. ¹²

O objetivo dos guias é melhorar a qualidade da assistência médica e a eficiência no uso dos recursos em saúde. Podem orientar aqueles que desenvolvem política, auditoria, monitoram qualidade e administram revisões de conduta. Em alguns países há uma verdadeira cultura preocupada contra o litígio médico, o que justifica a constante atualização do médico com relação aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, algumas vezes provindo dos guias. Assim, os guias tornaram-se uma necessidade para os neurologistas pelos diversos argumentos científicos e práticos na atuação médica do dia a dia. Para ilustrar estes pontos estão listados no Quadro 1 os guias da AAN nos últimos anos relacionados às crises epiléticas ou epilepsia. Os milhares de acessos a estes guias na rede de computadores e as inúmeras citações na literatura demonstram a popularidade destes guias.

Quadro 1. Guias recentes AAN sobre epilepsia.

- ▶ Avaliação da primeira crise não febril em crianças (2000)¹³
- ▶ Tratamento da criança com a primeira crise não febril (2003)¹⁴
- ▶ Ressecções localizadas de lobo temporal e neocortical para epilepsia (2003)¹⁵
- ▶ Eficácia e tolerabilidade das novas DAE I: Tratamento de epilepsia recém diagnosticada (2004) (1)
- ▶ Eficácia e tolerabilidade das DAE II: Tratamento de epilepsia refratária (2004)²
- ▶ Uso da prolactina sérica no diagnóstico de crise epilética (2005)¹⁶
- ▶ Reavaliação: Neuroimagem na emergência em paciente que apresenta crise epilética (out/2007)¹⁷
- ▶ Parâmetro Prático: Avaliação de uma aparente primeira crise epilética não provocada em adulto (nov/2007)¹⁸

Quando os Guias vão além da evidência

Uma lição quase que unânime dos guias para terapia em epilepsia é a extrema pobreza de estudos bem realizados do ponto de vista metodológico que permitam informações de valor. Portanto, há uma evidente lacuna entre a pesquisa e a prática clínica.

Em função deste fato, algumas vezes, os organizadores dos guias, no sentido de torná-los mais úteis para a prática clínica podem extrapolar dados por consenso ou opiniões do painel de especialistas.

Pode-se ilustrar isto com dois exemplos.

Primeiramente, o guia do National Institute for Clinical Excellence (NICE) na sua conclusão afirma “As novas DAE gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, lamotrigina, topiramato, e vigabatrina, com suas indicações aprovadas, são recomendadas na conduta de epilepsia em pessoas que não se beneficiaram do tratamento com DAE antigas como CBZ e VPA, ou para os quais CBZ e VPA são inadequados”.¹⁹ Ainda que se concorde plenamente com o conteúdo desta afirmação, não há estudos ou dados baseados em evidência que permitem esta conclusão.

Nos guias da AAN e da Sociedade Americana de Epilepsia (AAN/AES)^{1,2} os autores levam em conta o perfil de eventos adversos das DAE. Não é possível obter dados de estudos controlados, randomizados e cegos sobre eventos adversos. Assim, estas informações foram obtidas basicamente por consenso entre os membros e não por resultados baseados em evidências.

Nem sempre fica claro para o leitor este aspecto fundamental.

Quando não há evidências

Não se pode chegar ao extremo de não usar intervenções terapêuticas porque não são fundamentadas em ECR. O exemplo clássico mencionado por vários autores é o do pára-queda. Seria tão absurdo como negar a eficiência do pára-queda, uma vez que não há estudos duplo-cegos e randomizados que demonstrem sua eficácia.

Nestas circunstâncias algumas intervenções são usadas baseadas no conhecimento da fisiopatologia, experiência, bom senso e, mesmo no conhecimento que os ECR são desnecessários. Exemplificam isto o uso de antibióticos em determinadas doenças infecciosas, e de certas cirurgias como a drenagem de hematoma extradural.

O Princípio do PECOT

A formulação da questão clínica é parte importante no desafio da resposta. Dissecando a questão em partes, tornar mais fácil o encontro da resposta é o primeiro passo na MBE. Alguns autores propõem o princípio do “PECOT” para a abordagem estrutural das cinco partes: Paciente (*P*atients/*P*articipants/*P*opulation), Exposição (*E*xposure/*I*ntervention), Comparação (*C*omparison), Resultados (*O*utcome), e

Tempo (*Time*).²⁰ Os passos clínicos são traduzidos nas cinco partes das questões da sigla PECOT.

Exemplo da questão básica (PECOT) do guia da ILAE para pacientes com epilepsia recém-diagnosticada: para adultos com crises de início parcial (P), qual DAE (E) comparada com um comparador adequado (C) mostra a maior eficácia (O) no primeiro ano de exposição (T)?³

Experiência Clínica

Muitas informações disponíveis são “genéricas” e não adaptadas ao doente em frente da sua mesa ou no leito. Pacientes são diferentes na sua base genética, ambiental, nas reações às doenças, desejos e expectativas.

Pode-se exemplificar com a conduta diante de um paciente com esclerose lateral amiotrófica em que o uso do riluzole (pode ou não ser utilizado) num tratamento baseado em evidência. Será que realmente o paciente deseja viver alguns meses a mais com uma qualidade de vida comprometida pela doença? O bom senso e a experiência clínica do médico podem ser decisivos na tomada da conduta frente àquele paciente.

Claro que a falta de evidência não deve levar à conduta nihilista. É melhor acreditar que “pode” fazer algo do que “deve” fazer algo ao paciente. Nas palavras de Warlow (2007): “por outro lado, otimismo exagerado fomentado pelos vários jantares da indústria farmacêutica é igualmente danoso; incerteza bem informada é uma posição profissional legítima, mas não deve levar à paralisia de ação em casos individuais, mesmo que a ação seja do “não fazer nada”.²¹

Guias para Tratamento Medicamentoso das Epilepsias Recém-diagnosticadas

Dentre os mais procurados e citados estão os guias:

1. Internacionais: guia de tratamento da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE).³
2. Nacionais: a) AAN;^{1,2} b) NICE (*Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*);¹³ c) SIGN (*Diagnosis and management of epilepsy in adults*).²²

Guia da ILAE para Tratamento de Epilepsias Recém-diagnosticadas³

O Guia da ILAE tenta responder a seguinte questão: “baseado na melhor evidência disponível, qual é a monoterapia inicial ótima para pacientes com epilepsia recém-diagnosticada ou não tratada?”

Os autores fazem uma extensa revisão da literatura incluindo *Medline*, *Current Contents* and the *Cochrane Library* para todos os artigos aplicáveis de 1940 a julho de 2005 que avaliem DAE na melhor evidência da eficácia e efetividade a longo prazo em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada ou não tratados.

Os critérios para classificação dos estudos como classe I foram desenho de ensaio clínico controlado e randomizado (ECR), com duração do tratamento de 48 semanas ou mais sem critério de saída forçada, informações sobre dados de pacientes livres de crises (eficácia) por 24 ou mais semanas ou dados de retenção no estudo (efetividade) por 48 ou mais semanas, demonstração de superioridade ou um poder de detectar diferenças relativas de $\leq 20\%$ na eficácia/efetividade versus um comparador adequado e com análise estatística apropriada. Estudos classe II preencheram todos os critérios da classe I exceto por ter ou duração do tratamento de 24 a 47 semanas ou para análise de não inferioridade, com um poder de excluir uma diferença relativa de 21-30%. Estudos classe III incluíram outros ensaios duplo-cegos ou abertos. Estudos classe IV incluíram outras formas de evidência tais como opiniões de especialistas e relatos de casos. A qualidade da evidência dos estudos foi utilizada para determinar a força da recomendação.

Quando um determinado estudo mostra que a droga X é superior em eficácia que a droga Y não temos dificuldade em aceitar o resultado. O problema é quando as duas drogas são consideradas iguais ou equivalentes. A pergunta cabível é se o tamanho da amostra e o poder do estudo permitem esta conclusão. Muitas vezes o tamanho da amostra não torna legítima esta conclusão.

Foram identificados 50 ECR e sete meta-análises para a avaliação. Somente quatro ECR foram classificados como evidência classe I, dois como evidência classe II, e os demais como classe III.

Este guia dividiu a questão básica em oito questões clínicas (Q) para pacientes (adultos/idosos/crianças) com crises de início parcial (Q1, Q2, Q3); pacientes (adultos/crianças) com crises tônico-clônicas de início generalizado (Q4, Q5); crianças com síndromes e epilepsias idiopáticas localizadas (BECTS) (Q6) e crianças com epilepsias idiopáticas generalizadas (CAE, JME) (Q7, Q8).

A gradação do nível de recomendação foi baseada em seis níveis conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Hierarquização da Evidência para cada DAE, segundo o Guia da ILAE³

Recomendações (Níveis)	Classificação dos Estudos
Nível A	1 Classe I RCTs ou ≥ 2 Classe II RCTs
Nível B	1 Classe II RCTs ou ≥ 3 Classe III RCTs
Nível C	2 Classe III RCTs
Nível D	Classe III, ou IV RCTs ou opinião de especialista
Nível E	Ausência de evidência clínica
Nível F	Evidência positiva de falta de eficácia ou Risco significativo de agravamento das crises

A classificação dos níveis de evidência considerou nível A: DAE estabelecida eficaz ou efetiva para monoterapia inicial; nível B: DAE provavelmente eficaz ou efetiva para monoterapia inicial; nível C: DAE possivelmente eficaz ou efetiva para monoterapia inicial; nível D: DAE potencialmente eficaz ou efetiva para monoterapia inicial; nível E: nenhum dado disponível para avaliar se a DAE é efetiva para monoterapia inicial; e nível F: DAE estabelecida ineficaz ou risco significativo de agravamento de crises. Assim, baseando-se apenas em eficácia/efetividade para as evidências nível A e B, a DAE deveria ser considerada para monoterapia inicial. Para evidência nível C, a DAE pode ser considerada para monoterapia inicial, como alternativa à monoterapia de 1.a linha. Para evidência nível D, os dados disponíveis de eficácia/efetividade são fracos para apoiar o uso da DAE como monoterapia inicial. Para a evidência nível E, não há dados ou os dados são inadequados para decidir se a DAE deveria ser considerada como monoterapia inicial. Para a evidência nível F, a DAE *não* deveria ser usada como monoterapia inicial. O resumo das

recomendações para os diferentes tipos de crise/epilepsia pode ser visto na Tabela 2.

As principais conclusões deste guia baseado em evidência e focado na eficácia e efetividade das DAE como monoterapia inicial para pacientes recém-diagnosticados ou não tratados são:

1. Há uma alarmante falta de estudos bem conduzidos, particularmente para crises/epilepsias generalizadas e para crianças em geral.
2. A falta de dados sobre eventos adversos torna impossível a criação de um guia baseado em evidência com o objetivo de identificar a recomendação da monoterapia ótima.
3. A escolha da medicação deve levar em conta, além da eficácia e efetividade da DAE, variáveis como o perfil de tolerabilidade e segurança, propriedades farmacocinéticas, formulações disponíveis e custo. Ao decidir-se por uma DAE o médico e o paciente devem considerar todas as variáveis relevantes e não apenas eficácia e efetividade (Vide Tabela 3).

Tabela 2. Recomendações para os diferentes tipos de crise/Epilepsia, segundo o Guia da ILAE.³

Tipo de crises ou síndrome epiléptica	Classe I	Classe II	Classe III	Nível de evidência de eficácia e efetividade (em ordem alfabética)
CIP: Adulto	2	1	30	Nível A: CBZ, PHT Nível B: VPA Nível C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB
CIP: Criança	1	0	17	Nível A: OXC Nível B: Nenhuma Nível C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
CIP: Idoso	1	1	2	Nível A: GBP, LTG Nível B: Nenhuma Nível C: CBZ
CTCG: Adulto	0	0	23	Nível A: Nenhuma Nível B: Nenhuma Nível C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA
CTCG: Criança	0	0	14	Nível A: Nenhuma Nível B: Nenhuma Nível C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Crises de Ausência	0	0	6	Nível A: Nenhuma Nível B: Nenhuma Nível C: ESM, LTG, VPA
BECTS	0	0	2	Nível A: Nenhuma Nível B: Nenhuma Nível C: CBZ, VPA
EMJ	0	0	0	Nível A: Nenhuma Nível B: Nenhuma Nível C: Nenhuma

Tabela 3. Fatores que afetam a seleção de DAE em pacientes recém-diagnosticados ou não-tratados, segundo o Guia da ILAE.³

Variáveis Específicas – DAE	Variáveis Ligadas ao Paciente	Variáveis Relacionadas ao País
<ul style="list-style-type: none"> • Eficácia/Efetividade específica da crise/síndrome epiléptica • Efeitos adversos (efeitos dose-dependentes, reações idiosincráticas, toxicidade crônica, teratogenicidade e carcinogenicidade) • Farmacocinética • Potencial interação • Formulações 	<ul style="list-style-type: none"> • Base genética • Idade • Co-medicações • Co-morbidades • Cobertura de seguro • Capacidade de engolir pílulas/tablets 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidade de DAE • Custo de DAE

Guia da AAN para Tratamento de Epilepsia Recém-diagnosticada¹

O guia avaliou a evidência de eficácia, tolerabilidade e segurança entre sete novas DAE (gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam e zonisamida). Este guia tentou responder a duas questões: 1. Como é a eficácia e tolerabilidade das novas DAE comparadas com as DAE tradicionais em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada? e 2. Qual é a evidência de que as novas DAE são efetivas em adultos e crianças com epilepsia primária ou secundariamente generalizada?

A pesquisa foi realizada no *Medline* e no *Currents Contents* para artigos relevantes entre janeiro de 1987 a março de 2003, além dos estudos controlados e randomizados encontrados na *Cochrane Library* em Setembro de 2002.

A classificação dos estudos em classe I, II, III e IV foi diferente da do guia da ILAE, assim como as recomendações A, B, C, e U. Encontrou-se que há evidência de estudos controlados sobre a eficácia da gabapentina, lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina em monoterapia em adolescentes e adultos recém-diagnosticados com crises parciais ou mistas. Também encontrou-se evidência para a lamotrigina em pacientes recém-diagnosticados com crises de ausência em crianças. Não foram encontradas evidências de efetividade em síndromes epiléticas generalizadas recém-diagnosticadas. Um resumo dos achados do guia da AAN em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4. Resumo do guia baseado em evidência da AAN com recomendações A ou B.¹

DAE	Monoterapia em epilepsia recém-diagnosticada parcial ou mista	Ausência recém-diagnosticada
Gabapentina	Sim	Não
Lamotrigina	Sim	Sim
Levetiracetam	Não	Não
Oxcarbazepina	Não	Não
Tiagabina	Não	Não
Topiramato	Sim	Não
Zonisamida	Não	Não

Guia da AAN para Tratamento de Epilepsia Refratária²

Com metodologia semelhante ao guia anterior da AAN e com a finalidade de avaliar evidência de eficácia, tolerabilidade e segurança para as mesmas sete novas DAE no tratamento de crianças e adultos com epilepsias parciais e generalizadas refratárias. Os resultados encontrados foram que todas as novas DAE são apropriadas para tratamento adjuntivo de epilepsias parciais de adultos. Gabapentina pode ser efetiva para tratamento de epilepsias com crises mistas, e gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato para tratamento de epilepsias refratárias em crianças. Limitada evidência sugere que lamotrigina e topiramato também são efetivos para epilepsia generalizada idiopática em adultos e crianças, assim como para tratamento de síndrome de Lennox-Gastaut.

Um resumo dos principais achados encontra-se na Tabela 5.

Estudo SANAD (“Standard and New Antiepileptic Drugs”)^{4,5}

Este ensaio controlado, randomizado, não cego foi realizado em dois braços: A e B.

No primeiro foram recrutados 1721 pacientes nos quais a carbamazepina seria a droga padrão e foram randomizados para receber carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina ou topiramato. As variáveis primárias de resultados foram tempo para falha do tratamento, tempo de 12 meses de remissão, e avaliação por intenção para tratar. Foi concluído que lamotrigina foi melhor que carbamazepina e a melhor alternativa custo-efetiva para pacientes com crises de início parcial.

No braço B, foram recrutados 716 pacientes para os quais o valproato seria considerada a droga padrão. Os pacientes foram randomizados para receber valproato, lamotrigina, ou topiramato. As variáveis primárias foram as mesmas do braço A. Foi concluído que o valproato é melhor tolerado que topiramato e mais eficaz que a lamotrigina e deveria permanecer a droga de escolha para muitos pacientes com epilepsias generalizadas ou inclassificáveis. Entretanto, acrescentaram os autores, devido aos

Tabela 5. Resumo de evidências nível A e B do guia da AAN para epilepsias refratárias.²

DAE	Parcial, adulto, adjuntivo	Monoterapia, parcial	Primariamente generalizada	Generalizada, sintomática	Parcial, pediátrico
Gabapentina	Sim	Não	Não	Não	Sim
Lamotrigina	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Topiramato	Sim	Sim	Sim (somente CTG)	Sim	Sim
Tiagabina	Sim	Não	Não	Não	Não
Oxcarbazepina	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Levetiracetam	Sim	Não	Não	Não	Não
Zonisamida	Sim	Não	Não	Não	Não

efeitos adversos potencialmente sérios durante a gravidez, os benefícios para o controle das crises nas mulheres em idade fértil deveriam ser considerados.

Este estudo foi bem discutido na literatura com comentários pró²³ e contra.²⁴ Pode-se verificar que é impossível avaliar eficácia de DAE em estudos abertos. Esta é a grande deficiência deste estudo. Nos critérios do guia da ILAE este estudo seria classificado como classe III, o que mostra a limitação dos achados.

Comparação entre os Diferentes Guias

As principais recomendações para epilepsia recém-diagnosticada estão na Tabela 6.

Tabela 6. Recomendações gerais: monoterapia inicial (1ª linha) em adultos nos diferentes guias e estudos

Crise	NICE	AAN*	ILAE	SANAD
Início parcial	CBZ	LTG, TPM, OXC	CBZ, PHT	LTG
Início generalizado	VPA		Nenhuma	VPA
Ausência		LTG	Nenhuma	

* AAN avaliou somente novas DAE.

Como explicar resultados tão diferentes nas recomendações? Observe que há diferentes questões (“PECOT”) levantadas nos diferentes guias. Há variabilidade na hierarquização e classificação das escalas de evidências e conseqüentemente variabilidade nos critérios de recomendação. Além disso, o objeto principal do guia da AAN foi o uso das novas DAE e não a comparação com as DAE convencionais.

Assim, diferentes metodologias levam a diferentes recomendações. Algumas informações que mostram diferença entre os guias da AAN e o da ILAE estão na Tabela 7.

Tabela 7. Diferenças entre os Guias da ILAE e da AAN.

Variável	ILAE	AAN/AES
Tópico	Epilepsia recém-diagnosticada, somente adultos, idosos, crianças	Epilepsia recém-diagnosticada, epilepsia refratária. Adultos, crianças
Equipe	N=10, 6 países	N=24, 1 país
DAE examinadas	23 DAE	7 novas DAE US
Anos abrangidos	1940-2005	1987-2003
Sistema de “score”	Sistema ILAE	Sistema AAN
Reanálise dos dados	Sim, usado para hierarquizar	Não
Variáveis chaves	Hierarquização, cego, poder	Grupo controle
Dose efetiva	Não discutida	Discutida
Custos	Não considerados	Não considerados

Vida Breve dos Guias (Processo Dinâmico)

Como a essência dos guias advém dos artigos e a produção destes é decorrente de uma dinâmica contínua da produção científica podemos entender o porquê da brevidade da atualidade de um guia. Portanto, todos os guias, se não atualizados tornam-se obsoletos rapidamente em função das atualizações dos novos dados. Pode-se exemplificar com o estudo sobre o levetiracetam em pacientes recém-diagnosticados, publicado após o guia da ILAE.²⁵ Numa atualização do guia da ILAE provavelmente será classificado como estudo classe I e o levetiracetam deverá receber a recomendação A, e assim será considerada droga de primeira linha para epilepsias recém-diagnosticadas de início parcial.

ENSAIO CLÍNICO VERSUS PRÁTICA CLÍNICA: Qual droga para o tipo específico de epilepsia?

O guia baseado em evidência pode fornecer informação de qual(ais) DAE(s) tem o melhor *nível de evidência* para eficácia/efetividade. Porém, não necessariamente significa *evidência de melhor eficácia*.

Pela prática clínica, pode se querer saber qual DAE seria a melhor escolha para o paciente Y com a epilepsia X. Para isto, leva se em conta vários parâmetros tais como sexo, idade, condição socioeconômica, co-morbidade e medicação concorrente.

Para responder a pergunta de como usar a medicação anticonvulsivante o guia não fornece qualquer proposição ao contrário da prática clínica que provavelmente resulta em informações para velocidade de titulação, doses alvos, etc.

Portanto, há um claro paradoxo do ensaio clínico, que é o melhor modo de avaliar se uma intervenção funciona, mas pode ser o pior modo de avaliar quem se beneficiaria dela.

Assim, a decisão clínica requer evidência de eficácia dos ensaios clínicos e a evidência de aplicabilidade aos pacientes individuais de estudos observacionais (prática clínica).

CONCLUSÕES DOS GUIAS BASEADOS EM EVIDÊNCIAS

Todos os guias para tratamento medicamentoso das epilepsias são limitados pela disponibilidade de ensaios clínicos válidos. Ou seja, há uma grande lacuna de informações baseadas em evidências.

Em muitos aspectos ensaios clínicos não são possíveis, quer por questões éticas, quer pela falta de interesse na obtenção dos dados. Portanto, as bases da evidência não são tão robustas como se desejaria.

Nunca é demais relembrar que a ausência de evidência não é equivalente à evidência de ausência.

A compreensão da logística de realização dos guias desenvolve espírito crítico fundamental para a postura médica adequada.

Guias são vistos pelo clínico como um meio de se manter atualizado no conhecimento médico.

As noções de como se constroem os guias são importantes para o médico para ter-se em mente a clareza de que é apenas um útil instrumento de uso e jamais uma “bíblia” para ditar taxativamente condutas médicas.

Finalmente, quando não há dados disponíveis, o julgamento clínico (experiência) e a análise risco-benefício terão papel preponderante na decisão clínica na escolha do melhor tratamento medicamentoso para o paciente em apreço.

REFERÊNCIAS

- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: I: Treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1252-60.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: II: Treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62:1261-73.
- Glauser T, Bem-Menachen E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
- Sackett DL, Strass SE, Richardson WS et al. Evidence Based Medicine. How to practice and reach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J. Evidence-based Medicine Workbook. Finding and applying the best research evidence to improve patient care. London: BMJ Books, BMJ Publishing Group; 2003.
- Dans AL, Dans LF. The need and means for evidence-based medicine in developing countries. *ACP J Club* 2000;133(10):11-2.
- Liberati A, Moja LP, Moschetti I. Evidence-based medicine: its contributions in the way we search, appraise and apply scientific information to patient care. In: Candelise L, Hughes R, Liberati A, Uitdehaag BM, Warlow C, eds. Evidence-Based Neurology. Management of Neurological Disorders. Blackwell Publishing. BMJ Books 2007;3-10.
- Mayer D Essential Evidence-based Medicine. Cambridge: University Press; 2004.
- Institute of Medicine. Definition of key terms. In: Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press; 1990. p.33-51.
- Cavalcante AB, Silva E. Prática da medicina baseada em evidências: acessando com eficiência bases de dados eletrônicas. *Einstein Educ Contin Saúde* 2007;5(4 Pt 2):109-11.
- Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. *Neurology* 2000;12;55:616-23.
- Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;28;60:166-75.
- Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. *Neurology* 2003;60:538-47.
- Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Chen DK, So YT, Fisher RS. *Neurology* 2005;65:668-75.
- Neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, Foltin JC, Theodore WH. *Neurology* 2007;69: 1772-80.
- Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Krumholz D, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, Hopp J, Shafer P, Morris H, Seiden L, Barkley G, French J. *Neurology* 2007;69:1996-2007.
- National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. <www.nice.org.uk/Docref.asp?d=110081>. Accessed May 5, 2008. Newer drugs for epilepsy in children. <www.nice.org.uk/Docref.asp?d=113359>. Accessed May 5, 2008.
- Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. New Zealand Guidelines Group. <http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf>. Accessed on May 5, 2008.
- Warlow C. What to do when there is no evidence. In: Candelise L, Hughes R, Liberati A, Uitdehaag BM, Warlow C, eds. Evidence-Based Neurology. Management of Neurological Disorders. Blackwell Publishing. BMJ Books 2007;11-4.
- Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline n. 70, Publication: April 2003, <www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/70/index.html>.
- Chadwick D, Marson T. Choosing a First Drug Treatment for Epilepsy after SANAD: Randomized Controlled Trials, systematic Reviews, Guidelines and Treating Patients. *Epilepsia* 2007;48:1259-63.
- Panayatopoulos CP. Evidence-based Epileptology, Randomized Controlled Trials, and SANAD: A Critical Clinical View. *Epilepsia* 2007;48:1268-74.
- Brodie MJ, Perruca E, Ryvlin P, Bem-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.

Endereço para correspondência:

Carlos A. M. Guerreiro
Rua Tessália V. Camargo, 126 – CP 6111
CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
E-mail: guerreiro@fcm.unicamp.br