

TRATAMENTO DE EPILEPSIA

Consenso dos Especialistas Brasileiros

*Luiz Eduardo Betting, Eliane Kobayashi, Maria Augusta Montenegro,
Li Li Min, Fernando Cendes, Marilisa M. Guerreiro, Carlos A.M. Guerreiro*

RESUMO - Epilepsia é uma condição muito freqüente em todo o mundo. Na última década, várias opções terapêuticas surgiram ou foram aprimoradas. O principal método utilizado para decisão terapêutica baseia-se nos estudos randomizados, que representam o maior nível de evidência. Entretanto, mesmo estes estudos são passíveis de críticas e em alguns casos o tratamento de escolha permanece controverso. Nestas situações, a opinião dos especialistas, na área da epileptologia, com maior experiência clínica, passa a ter grande valor. O presente estudo tem como principal objetivo elaborar um consenso de tratamento das epilepsias, através da opinião de *experts* brasileiros no assunto. Este consenso poderá auxiliar na criação de manuais e estratégias para o tratamento de determinadas síndromes epilêpticas, de acordo com os padrões socioeconômicos brasileiros.

PALAVRAS-CHAVE: epilepsia tratamento, drogas antiepilêpticas, crises.

Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists

ABSTRACT - Epilepsy is a frequent condition in the world. Recently a study in Brazil showed prevalence of 18/1000 inhabitants in São José do Rio Preto, São Paulo State. In the last decade, new therapeutic options were discovered or developed. The main therapeutic decision method is based on randomized clinical trials. This method represents the higher level of evidence. However, even these studies have limitations and in some cases the treatment of choice remains controversial. In these instances, the epilepsy experts' opinions become helpful. In 2001 a similar study had been conducted in USA. The aim of this study is to create guidelines for epilepsy treatment based on the opinion of the Brazilian experts. These guidelines can be used to create manuals and strategies for the treatment of some epileptic syndromes according to Brazilian experts. As compared to the North-American guidelines our study better reflects the resources available in our country.

KEY WORDS: epilepsy, treatment, antiepileptic drugs, seizures.

Aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo sofrem de epilepsia. Epilepsia é considerada a segunda causa mais frequente de distúrbio neurológico em adultos jovens^{1,2}. É um sério problema de saúde acometendo indivíduos de todas as idades, raças e classes socioeconômicas. Na última década observamos um grande avanço no tratamento das epilepsias incluindo as novas drogas descobertas,

novas formulações de antigas drogas, estimulação vagal, dieta cetogênica e o tratamento cirúrgico³⁻¹⁵. Apesar do crescente número de publicações científicas, algumas questões abrangendo o tratamento das epilepsias permanecem sem resposta ou controversas.

Os estudos randomizados são considerados como os de maior nível de evidência e de menor tenden-

Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Campinas), Campinas SP, Brasil.

Recebido 22 Julho 2003. Aceito 28 Agosto 2003.

Dr. Carlos A.M. Guerreiro - Departamento de Neurologia - FCM/UNICAMP - Caixa Postal 6111 - 13083-970 Campinas SP - Brasil. E-mail: guerreiro@fcm.unicamp.br

OS ESPECIALISTAS - Os participantes foram selecionados através dos seguintes critérios: neurologistas clínicos de crianças e/ou adultos com atuação em epilepsia; vínculo com centros de cirurgia em epilepsia; experiência no exterior em epilepsia e tese ou publicações na área nos últimos anos. Portanto, eles estão dentre as pessoas que mais entendem do assunto em nosso país. O estudo não teve o propósito de obter a opinião de todos os especialistas do país. Os especialistas relacionados representam uma amostragem de diversas regiões. As recomendações nos guias refletem um conjunto de opiniões não correspondendo à opinião individual de cada especialista. De 53 questionários enviados 27 (51%) responderam. Os neurologistas que responderam aos questionários foram: Américo Sakamoto, Ribeirão Preto, SP; Fernando Cendes, Campinas, SP; Magda L. Nunes, Porto Alegre, RS; André Palmieri, Porto Alegre, RS; George Jales Leitão, Fortaleza, CE; Maria Luiza Manreza, São Paulo, SP; André S. Santos, Florianópolis, SC; Gilberto Antonio Trentin, Caxias do Sul, RS; Marielza F. Veiga, Salvador, BA; Antonio Andrade, Salvador, BA; Gladys Martins Lentz, Florianópolis, SC; Marilisa M. Guerreiro, Campinas, SP; Carlos Campos, São Paulo, SP; Jaderson C. da Costa, Porto Alegre, RS; Marly de Albuquerque, Mogi das Cruzes, SP; Carlos A. M. Guerreiro, Campinas, SP; Kette D.R. Valente, São Paulo, SP; Moacir Alves Borges, São José do Rio Preto, SP; Danielle Calado, Recife, PE; Laura M. F. F. Guilhoto, São Paulo, SP; Rosamaria P. Guimarães, Belo Horizonte, MG; Elza Márcia T. Yacubian, São Paulo, SP; Li Li Min, Campinas, SP; Tonicarlo Velasco, Ribeirão Preto, SP; Fabíola Studart, Belo Horizonte, MG; Livia Cunha Elkis, São Paulo, SP; Lamentavelmente, não foi possível identificar um dos especialistas

ciosidade. Nestes estudos, determinada terapia é comparada com um placebo ou com outra terapia previamente estabelecida e considerada útil. A principal desvantagem dos estudos randomizados é que raramente eles comparam dois tratamentos já bem estabelecidos¹⁶. Alguns autores propõem o uso da meta-análise na tentativa de contornar esse problema. Contudo, a meta-análise está associada com algumas falhas relacionadas à comparação entre diferentes doses, escalonamentos e populações^{17,18}. Estudos não randomizados ou não controlados, revisões, séries e relatos de caso também podem auxiliar na decisão terapêutica. Entretanto, os dados destes estudos são obtidos de forma menos fidedigna que nos estudos clínicos randomizados. Entre as principais desvantagens encontramos a ausência de controles, o pequeno número de pacientes e uma possível tendenciosidade do investigador.

Frente à persistência de questões clínicas não respondidas ou que permanecem controversas apesar dos estudos disponíveis na literatura, a opinião de especialistas torna-se de grande valor. Existem várias formas de conseguir a opinião de especialistas. As mais simples seriam as discussões ou mesas redondas disponíveis em reuniões e congressos. No entanto, acredita-se que esta seja pouco válida devido ao pequeno número de participantes e à influência de opiniões entre os participantes¹⁹⁻²².

O método do consenso dos especialistas utilizado neste estudo foi usado com especialistas norte-americanos em epilepsia e vem sendo aplicado em relação a várias patologias psiquiátricas²³⁻³⁴. A técnica baseia-se na resposta a questões clínicas específicas enviadas pelo correio, minimizando assim a interação entre os participantes. Desta forma, profissionais de várias regiões do país são agrupados e a resposta de cada um recebe o mesmo valor. Posteriormente, o sumário destas respostas é organizado de forma prática, constituindo guias em que recomendações terapêuticas são apresentadas em um formato de fácil interpretação¹⁹.

Os guias atualmente disponíveis foram elaborados de acordo com a prática médica norte-americana. Apesar da maioria dos guias estabelecidos pelo consenso destes especialistas para o tratamento das epilepsias¹⁶ serem úteis para a prática clínica diária em locais fora do Estados Unidos e Canadá, alguns deles não são. O tratamento da epilepsia tem muitas variantes e, provavelmente, o custo é uma das mais sérias limitações. Não é todo o paciente que pode sustentar os vários tipos de tratamento, especialmente nos países em desenvolvimento. O objetivo deste estudo é estabelecer guias para preen-

cher de forma mais ampla as necessidades dos neurologistas brasileiros.

MÉTODOS

Os especialistas - Seleccionamos um grupo de 53 especialistas em epilepsia. Todos são médicos neurologistas, pediátricos ou de adultos no Brasil. A seleção levou em conta o vínculo com centros de cirurgia, experiência no exterior em epilepsia e teses ou publicações na área nos últimos anos.

O questionário - O questionário foi feito baseado no estudo de Karceski et al.¹⁶, com algumas modificações. O número total de questões foi 16, com 510 opções de tratamento, abrangendo três principais cenários clínicos: epilepsia generalizada idiopática, epilepsia focal sintomática e epilepsia generalizada sintomática. Para cada diagnóstico sindrômico, uma primeira questão com estratégias gerais de tratamento foi proposta, seguida da escolha de terapias específicas.

O método do consenso dos especialistas é baseado em dois tipos de questões. O primeiro leva em conta a estratégia geral. Neste tipo de pergunta os especialistas deveriam indicar a ordem mais apropriada entre algumas propostas terapêuticas (Fig 1).

1) Epilepsia generalizada idiopática: estratégia geral. Um adolescente saudável recebe o diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática. Nenhuma terapia para as crises foi tentada. Considere que o paciente aceitará e aderirá a todas as terapias propostas e cada tratamento será utilizado até a toxicidade (máxima dose tolerada).

Usando as letras listadas à esquerda de cada opção, indique a ordem em que você usaria os tratamentos para este paciente. Passo 1 é o seu tratamento de escolha. Se o tratamento de escolha falhar no controle adequado das crises, indique o que você usaria como segunda escolha (passo 2). Para cada passo, você poderá listar mais de uma alternativa se achar que as terapias têm chances iguais de seleção. As letras deverão ser utilizadas apenas uma vez. Não deixe os passos em branco.

- a) Monoterapia
 - b) Monoterapia (segunda droga)
 - c) Monoterapia (outras tentativas) Passo 1 ____
 - d) Combinação de duas drogas antiepilépticas (DAE) Passo 2 ____
 - e) Combinação de duas DAE (segunda combinação) Passo 3 ____
 - f) Combinação de duas DAE (outras tentativas) Passo 4 ____
 - g) Combinação de três DAE Passo 5 ____
 - h) Combinação de três DAE (segunda combinação) Passo 6 ____
 - i) Combinação de três DAE (outras tentativas) Passo 7 ____
 - j) Combinação de quatro DAE
 - k) Combinação de quatro DAE (outras tentativas)
-

Fig 1. Questão tipo 1.

2) **Epilepsia generalizada idiopática: terapia inicial.** Um adolescente ou adulto saudável recebe o diagnóstico síndrome de epilepsia generalizada idiopática (por exemplo, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência juvenil, ou crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar). O paciente está iniciando o tratamento. Considere que você irá iniciar com monoterapia e que o paciente aceitará e aderirá a todas as terapias possíveis. Lembre-se do tipo principal de crises que o paciente tem, indicado acima de cada coluna. Indique a propriedade para cada terapia circulando os números correspondentes ("9" seria uma terapia extremamente apropriada e "1" muito pouco útil). Não marque sua alternativa no espaço em branco pois sua finalidade será descrita abaixo.

	Tônico-clônica generalizada				Ausência				Mioclônica											
a. Carbamazepina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
b. Clobazam	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
c. Clonazepam	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
d. Divalproato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
e. Etossuximida	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
f. Fenitoína	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
g. Fenobarbital	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
h. Gabapentina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
i. Lamotrigina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
j. Nitrazepam	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
k. Oxcarbazepina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
l. Topiramato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___
m. Valproato	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___	1	2	3	4	5	6	7	8	9	___

Após ter marcado cada terapia apropriada circulando os números, retorne ao topo da lista. Para as escolhas em que você assinalou "7", "8", ou "9", use o espaço em branco abaixo dos números para indicar o porque de cada resposta. Marque com as seguintes letras. a = evidência em literatura médica; b = experiência; c = ambos.

Fig 2. Questão tipo 2.

9	Extremamente apropriado	= este seria o tratamento de escolha
7,8	Geralmente apropriado	= outras drogas de primeira linha que freqüentemente podem ser usadas
4-6	Intermediário	= medicamentos de segunda linha que podem ser em algumas ocasiões usados
2,3	Geralmente inapropriado	= drogas de terceira linha que seriam utilizadas raramente ou em ocasiões especiais
1	Extremamente inapropriada	= o tratamento que nunca seria utilizado

Fig 3. Escala utilizada nas questões tipo 2.

O segundo tipo de questão utiliza perguntas, com uma escala de 9 pontos, desenvolvida pela Rand Corp. (Fig 2). A escala era informada aos participantes com as devidas instruções. A Figura 3 mostra as graduações utilizadas. Para cada tratamento deveria ser atribuída uma nota, de acordo com a situação proposta. Para opções em que os especialistas consideraram como 7, 8 ou 9 eles deveriam indicar entre três opções (literatura, experiência ou ambos) o motivo da escolha.

Análise dos dados

Intervalo de confiança de 95%. Durante a análise dos resultados, primeiro calculamos para cada opção a média, o desvio padrão (DP) e o intervalo de confiança (IC). O IC indica que, se a pesquisa fosse

novamente realizada, haveria chance de 95% das respostas caírem naquele intervalo. Definimos a presença ou ausência de consenso realizando o teste χ^2 ($p < 0,05$) considerando a distribuição dos pontos através dos três campos (1-3, 4-6 e 7-9).

Categorias. Cada opção foi classificada de acordo com a faixa inferior do seu IC. Desta forma, definimos quatro categorias diferentes da seguinte forma:

Primeira linha (IC > 6,5). Tratamentos de primeira linha são aqueles que os especialistas indicaram como extremamente ou geralmente apropriados para uma determinada situação (graduações 7,8 e 9).

Segunda linha (IC entre 3,5 e 6,49). As terapias de segunda linha são opções razoáveis em situações nas quais as terapias de primeira linha falharam ou são contra-indicadas (graduações 4,5 e 6).

Terceira linha (IC < 3,5). Terapias de terceira linha são geralmente inapropriadas, mas podem ser consideradas em situações especiais.

Sem consenso. Quando ocorre uma distribuição randômica das respostas indicada pelo teste χ^2 .

Patrocínio

Este estudo não teve patrocínio de qualquer instituição pública ou privada. Os especialistas participaram espontaneamente da enquete não recebendo qualquer honorário pela atividade.

RESULTADOS

Resposta do questionário

Vinte e sete (51%) dos 53 questionários enviados foram respondidos.

Análise dos dados e organização dos guias

Apos a avaliação dos dados, os resultados foram usados para criar uma série de guias sumarizando as recomendações dos especialistas. O consenso foi atingido em 86% das questões de 9 pontos. Os guias foram organizados primeiro com a estratégia geral de tratamento seguido pelos resultados das questões de 9 pontos com as terapias específicas.

Os resultados foram organizados em cinco guias - Guia 1: Epilepsia generalizada idiopática; Guia 2: Epilepsia focal sintomática; Guia 3: Epilepsia generalizada sintomática; Guia 4: Terapia combinada; Guia 5: Tratamento em situações especiais.

Como ler os resultados

Para cada questão colocamos a forma em que ela foi colocada para os especialistas e as opções terapêuticas ordenadas de acordo com a opinião dos mesmos.

Algumas convenções gráficas foram utilizadas para facilitar a interpretação dos resultados das questões de 9 pontos. Uma barra horizontal é utilizada para representar o IC de cada opção. As terapias de primeira linha estão indicadas pelas barras de coloração mais escura, as de segunda linha pelas barras de cor média e as de terceira linha pelas de cor clara. As barras que não estão preenchidas (brancas) indicam que, para aquela terapia, não foi atingido consenso. Uma tabela ao lado do gráfico apresenta os valores numéricos da média, DP, porcentagem dos especialistas que graduaram determinada terapia como droga de escolha, ou seja, 9 nas questões de 9 pontos (ESC), porcentagens dos especialistas que classificaram as drogas como de primeira (7-9), segunda (4-6) ou terceira linha (1-3).

Resumo dos resultados

Estratégia geral para o tratamento de todas as epilepsias. Como primeira tentativa de tratamento para as 3 principais síndromes, praticamente todos os especialistas sugerem a mesma estratégia: monoterapia. As próximas alternativas são semelhantes para epilepsia generalizada idiopática (EGI) e para epilepsia focal sintomática (EFS). Uma segunda tentativa de monoterapia seguida de uma terceira ou combinação de duas drogas seriam as opções seguintes, porém já com opiniões divididas. As opções seguintes não são claras. Contudo para EFS, após a segunda monoterapia e a combinação entre duas drogas, uma segunda combinação e o início da avaliação cirúrgica passam a ser as opções seguintes. Para epilepsia generalizada sintomática (EGS), após uma primeira tentativa com monoterapia as opiniões divergem entre uma segunda monoterapia, e a combinação entre duas drogas. A partir de então, as combinações passam a ser a opinião da maioria.

Epilepsia generalizada idiopática. Independentemente do tipo predominante de crises, o valproato foi a primeira droga escolhida pela maioria dos especialistas. O divalproato foi a segunda droga, com perfil semelhante ao valproato. Para os tipos de crises tônico-clônica generalizada, ausência e mio-clônica, as terceiras opções foram respectivamente lamotrigina, etossuximida e clonazepam; apenas este último foi classificado como droga de segunda linha. Para mulheres jovens não grávidas, o valproato e o divalproato também foram as drogas escolhidas como de primeira linha, seguidas pela lamotrigina. Para mulheres grávidas ou amamentando, divalproato, lamotrigina e valproato apresentaram perfis semelhantes de escolha, porém classificados como de segunda linha. Para indivíduos idosos e com depressão, as mesmas drogas permanecem como de primeira linha, sendo divalproato melhor classificado.

Epilepsia focal sintomática. Carbamazepina e oxcarbazepina foram as drogas de primeira linha para crises parciais simples, parciais complexas ou secundariamente generalizadas. A terceira e a quarta droga melhor classificadas foram a fenitoína e o valproato, respectivamente; a fenitoína foi classificada como de primeira linha para crises parciais simples e secundariamente generalizadas. Para crises parciais complexas, a fenitoína caiu para segunda linha, porém no limite superior. O valproato foi considerado como de segunda linha para os três tipos de crises. Se a monoterapia inicial falhar, uma segunda monoterapia com os outros medicamentos melhor classificados para primeira monoterapia

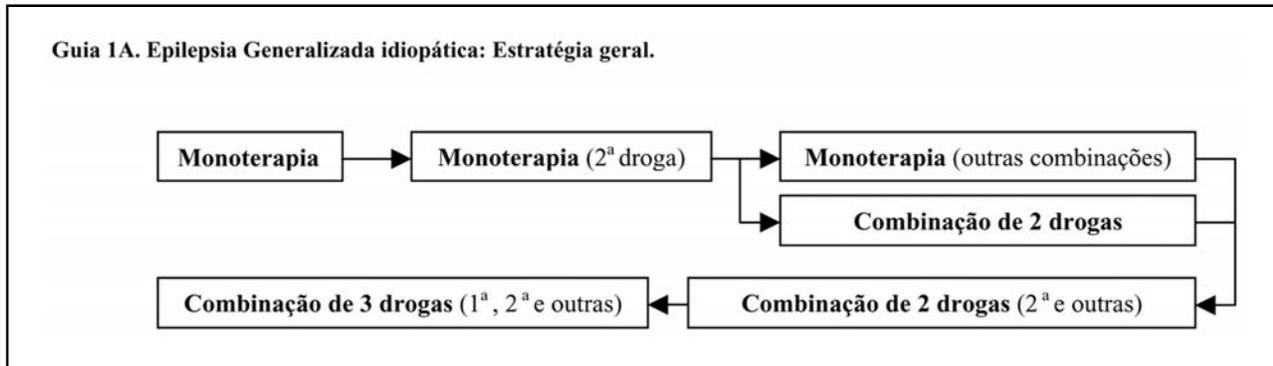


Fig 4. Epilepsia generalizada idiopática: estratégia geral. Fluxograma realçando a seqüência de terapias segundo a resposta dos especialistas.

combinação entre duas drogas antiepilépticas. A maioria 96% (26/27) e 85% (24/28) considera a combinação de duas drogas como os passos seguintes. O algoritmo abaixo resume os resultados.

Guia 1A. Epilepsia generalizada idiopática: estratégia geral (Fig 4)

2) *Epilepsia generalizada idiopática*: terapia inicial. Um adolescente ou adulto saudável recebe o diagnóstico sindrômico de epilepsia generalizada idiopática (por exemplo, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência juvenil, ou crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar). O paciente está iniciando o tratamento. Considere que você irá iniciar com monoterapia e que o paciente aceitará e aderirá a todas as terapias possíveis. Lembre-se do tipo principal de crises que o paciente tem, indicado acima de cada coluna. Indique a propriedade para cada terapia circulando os números correspondentes ("9" seria uma terapia extremamente apropriada e "1" muito pouco útil).

Comentário: Para os três tipos de crise, valproato e divalproato foram considerados como primeira escolha. Para crises tônico-clônicas generalizadas, a lamotrigina é considerada de primeira linha. Etossuximida, juntamente com a lamotrigina, também foi classificada como de primeira linha para crises de ausência. Nenhuma outra droga foi considerada de primeira linha para crises mioclônicas. O clonazepam vem como droga de segunda linha, seguida pela lamotrigina. Estes achados refletem o que é referido na literatura médica, visto que a etossuximida é considerada excelente droga para ausências típicas³⁵. A lamotrigina é menos efetiva para crises mioclônicas em comparação com o valproato^{36,37} (Fig 5).

3) *Epilepsia generalizada idiopática*: monoterapia secundária após tentativa inicial com valproato. Duas

medicações que são freqüentemente utilizadas como monoterapia para as epilepsias idiopáticas são valproato e lamotrigina. Considere que a primeira terapia que você selecionou foi o valproato e que com ele as respostas foram insatisfatórias, sem redução nas crises. Considere que a próxima escolha será uma nova tentativa com monoterapia. Como na questão número 2, de acordo com o tipo predominante de crises acometendo o paciente, classifique as terapias como monoterapia secundária.

Comentário: Quando o valproato falha, a lamotrigina passa a ser a principal escolha para crises tônico-clônicas generalizadas, seguida pelo fenobarbital, considerado como de primeira linha. Para crises de ausência, a etossuximida é a droga de escolha seguida pela lamotrigina. Para crises mioclônicas, os especialistas não consideram nenhuma droga como de primeira linha. A lamotrigina, seguida pelo clonazepam, aparecem na segunda linha de tratamento (Fig 6).

4) *Epilepsia generalizada idiopática*: monoterapia secundária após tentativa inicial com lamotrigina. Agora, assuma que a primeira droga escolhida foi a lamotrigina e com ela a resposta foi insatisfatória, sem redução no número de crises. Qual seria a sua segunda escolha como monoterapia? Como na questão número 2, baseado no tipo predominante de crises acometendo o paciente indique sua escolha como monoterapia secundária para as seguintes opções.

Comentário: Caso o uso da lamotrigina como monoterapia inicial falhe, os especialistas consideram o valproato e o divalproato como a segunda tentativa para todos os tipos de crise. Ainda como drogas de primeira linha encontram-se: fenobarbital e etossuximida, para crises tônico-clônica generalizada e ausência respectivamente (Fig 7).

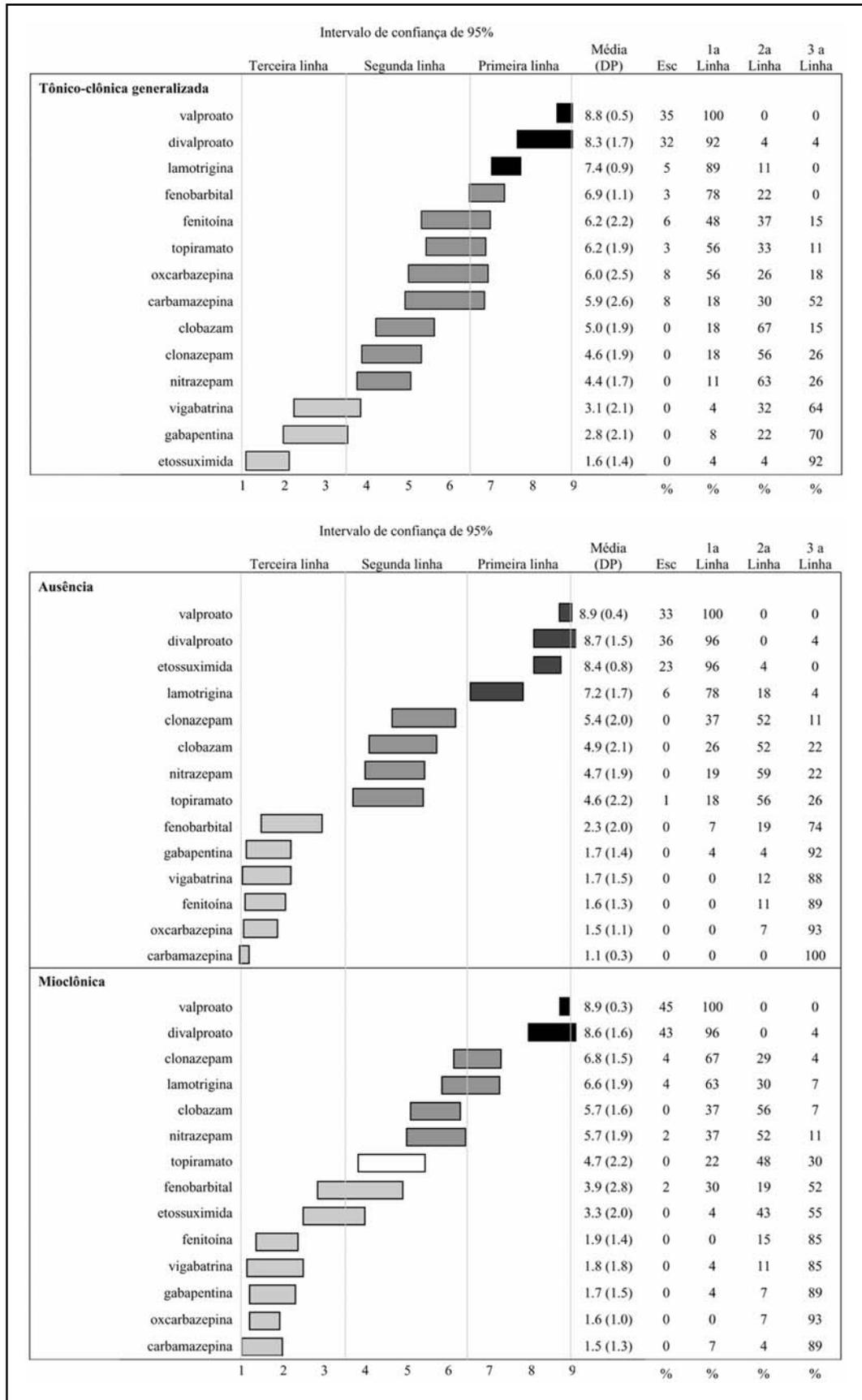


Fig 5. Resultado da questão 2. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas antiepilépticas de primeira linha.

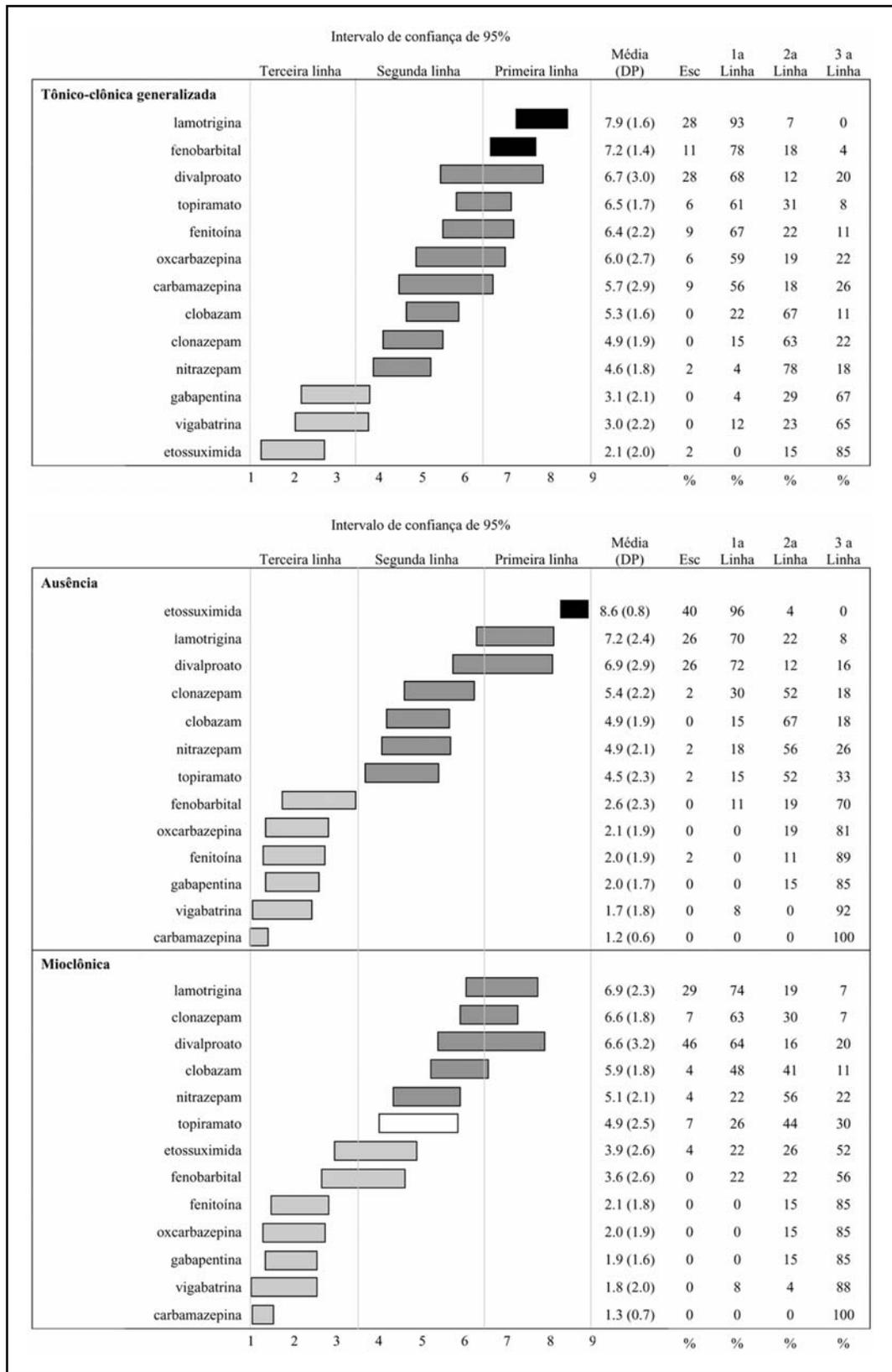


Fig 6. Resultado da questão 3. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

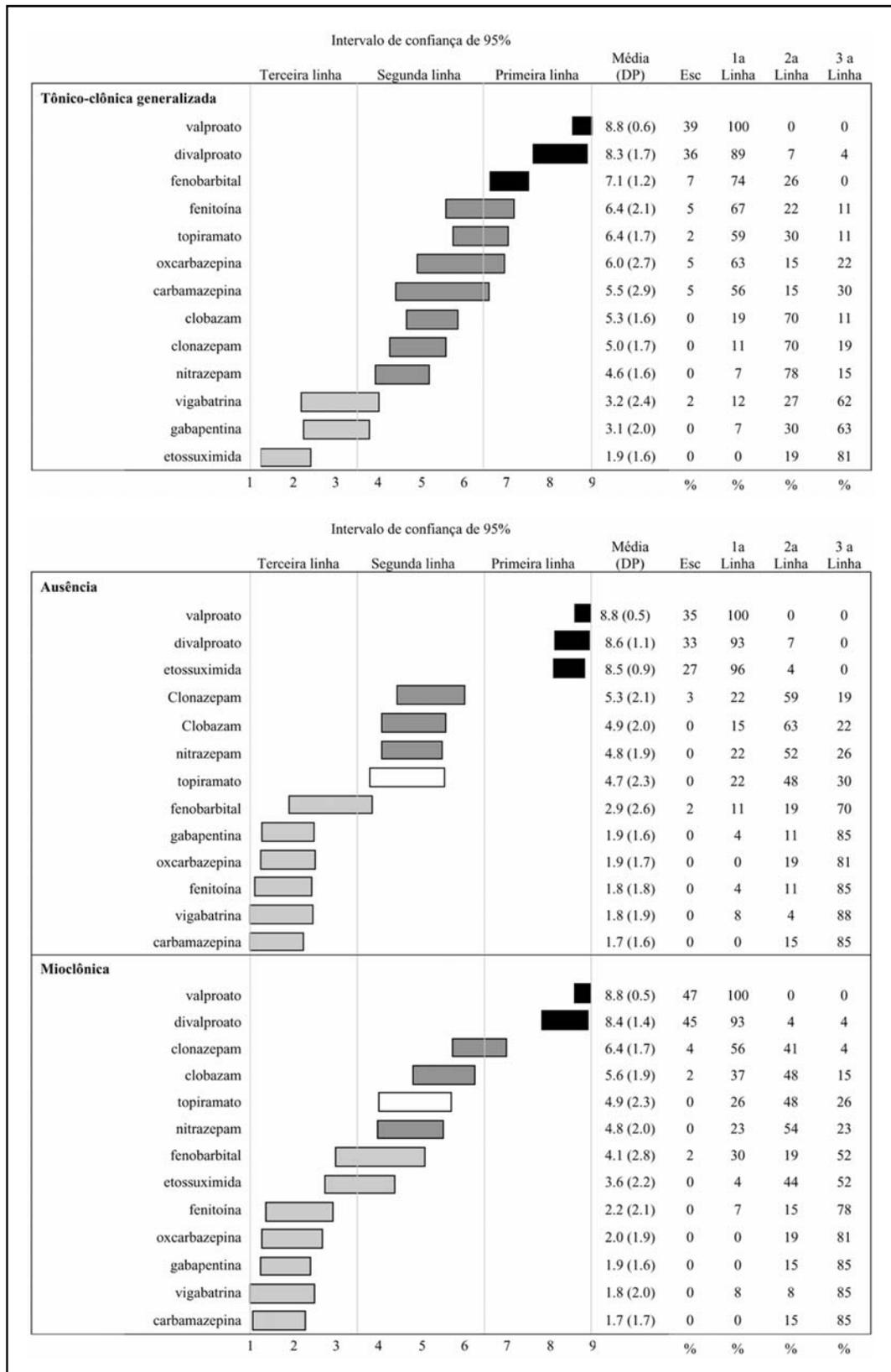


Fig 7. Resultado da questão 3. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

Guia 1B. Epilepsia generalizada idiopática: seleção de monoterapia inicial (Tabela 2)

Guia 2. Epilepsia focal sintomática

5) *Epilepsia focal sintomática: estratégia geral.*

Um adolescente ou adulto saudável recebe o diagnóstico de epilepsia sintomática focal (por exemplo, esclerose mesial temporal). Imagine que o paciente está de acordo e com boa aderência a todas as terapias. Quando aplicável, leve em conta que a terapia será utilizada até a máxima dose tolerada antes de prosseguir ao próximo passo (Tabela 3).

Comentário: Os resultados desta questão foram semelhantes aos da questão 1. Monoterapia é considerada como o primeiro passo, seguido pela segunda monoterapia. No passo seguinte, 45% (14/31) das respostas foram a favor de nova monoterapia, 42% (13/31) combinação de duas drogas e 13% (4/31) iniciariam a investigação para o tratamento cirúrgico. No quarto passo, 62% (18/29) combinaram duas drogas (primeira, segunda e outras combinações) e 24% (7/29) optaram por iniciar a avaliação cirúrgica. A partir de então, as opiniões divergem permanecendo entre outras tentativas de combinação entre duas e três drogas.

Tabela 2. Guia 1B. Epilepsia generalizada idiopática: seleção de monoterapia inicial.

Situação clínica	Medicações de primeira linha para os principais tipos de crises		
	Tônico-clônica generalizada	Ausência	Mioclônica
Monoterapia inicial	Valproato Divalproato Lamotrigina	Valproato Divalproato Etossuximida Lamotrigina	Valproato Divalproato
Monoterapia secundária após iniciar com valproato	Lamotrigina Fenobarbital	Etossuximida	Lamotrigina Clonazepam Divalproato Clobazam Nitrazepam
Monoterapia secundária após iniciar com lamotrigina	Valproato Divalproato Fenobarbital	Valproato Divalproato Etossuximida	Valproato Divalproato

Tabela 3. Epilepsia focal sintomática: estratégia geral. As terapias estão ordenadas de acordo com a opinião dos especialistas. A média de cada opção escolhida está mostrada a direita da tabela. O total de respostas para cada terapia e passo estão listados. N = número.

Terapia	Total N	Total N para cada passo							Média
		1	2	3	4	5	6	7	
Monoterapia	27	27							1,00
Monoterapia (segunda droga)	23		22			1			2,13
Monoterapia (outras tentativas)	15			14	1				3,06
Combinação de duas drogas antiepilépticas (DAE)	28		6	10	9	3			3,32
Combinação de duas DAE (segunda combinação)	24			3	8	10	3		4,54
Iniciar avaliação para cirurgia	19			4	7	3	1	4	4,68
Combinação de duas DAE (outras tentativas)	20				1	4	13	2	5,80
Combinação de três DAE (segunda combinação)	6					3	1	2	5,83
Combinação de quatro DAE	1						1		6,00
Combinação de três DAE	22				3	1	5	13	6,27
Combinação de três DAE (outras tentativas)	5						3	2	6,40
Combinação de quatro DAE (outras tentativas)	1							1	7,00

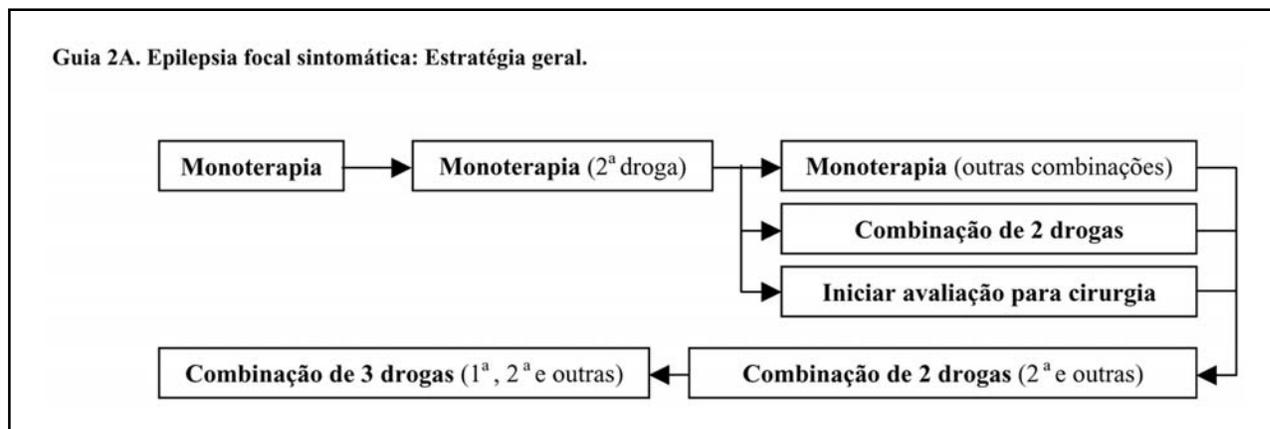


Fig 8. Epilepsia focal sintomática: estratégia geral. Fluxograma realçando a seqüência de terapias segundo a resposta dos especialistas.

Tabela 4. Guia 2B. Epilepsia focal sintomática: seleção de medicamento para monoterapia inicial.

Situação clínica	Medicações de primeira linha pelo tipo predominante de crise		
	Parcial simples	Parcial complexa	Secundariamente generalizada
Monoterapia inicial	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína	Carbamazepina Oxcarbazepina	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Valproato

Guia 2A, B e C. Epilepsia focal sintomática: estratégia geral seleção de medicamentos (Fig 8, Tabelas 4 e 5)

6) *Epilepsia focal sintomática: terapia inicial.* Um adulto jovem saudável recebe o diagnóstico de epilepsia focal sintomática. O paciente fará o tratamento pela primeira vez. Considere iniciar com monoterapia. O paciente está de acordo e aderente a todos os tratamentos. Baseado no tipo predominante de crises classifique as terapias abaixo.

Comentário: Carbamazepina foi considerada droga de primeira linha para todos os tipos de crises em pacientes com epilepsia focal sintomática. Este dado é compatível com o referido na literatura^{38,39}. Oxcarbazepina também foi considerada de primeira linha para os três tipos de crises. A fenitoína permaneceu como de segunda linha para crises parciais complexas. Para crises com generalização secundária o valproato também foi indicado como primeira linha (Fig 9).

7) *Epilepsia focal sintomática: monoterapia secundária.* Suponha que a terapia inicial foi tentada até sua toxicidade, sem redução no número de crises ou com resposta muito limitada. Imagine que você, em seguida, partiria para uma segunda tentativa com monoterapia. Cada uma das drogas cita-

Tabela 5. Guia 2C. Epilepsia focal sintomática: seleção de medicamento para segunda monoterapia.

Primeira monoterapia	Recomendações de primeira linha para segunda monoterapia
Carbamazepina	Fenitoína Valproato
Fenitoína	Carbamazepina Oxcarbazepina Valproato
Valproato	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína

das no topo das colunas seria a sua primeira escolha. Assinale para cada terapia seu nível de propriedade como uma segunda tentativa de monoterapia.

Comentário: No caso de falha com a carbamazepina, fenitoína e valproato passam a ser as opções seguintes. A oxcarbazepina passa para segunda linha. Carbamazepina e oxcarbazepina são as drogas escolhidas para segunda monoterapia no caso de falha com fenitoína e valproato (Fig 10).

Guia 3. Epilepsia generalizada sintomática

8) *Epilepsia generalizada sintomática: estratégia*

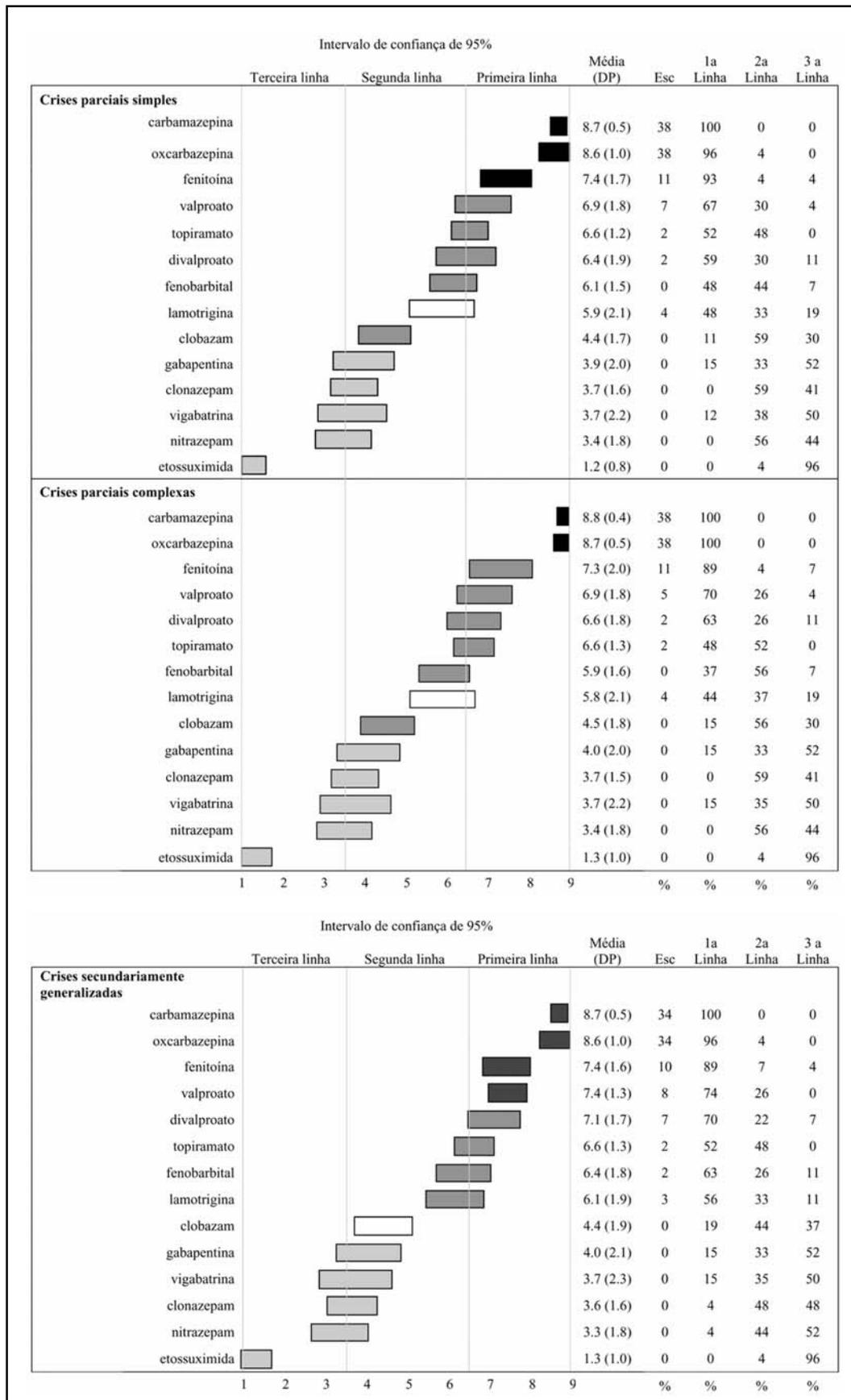


Fig 9. Resultado da questão 3. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

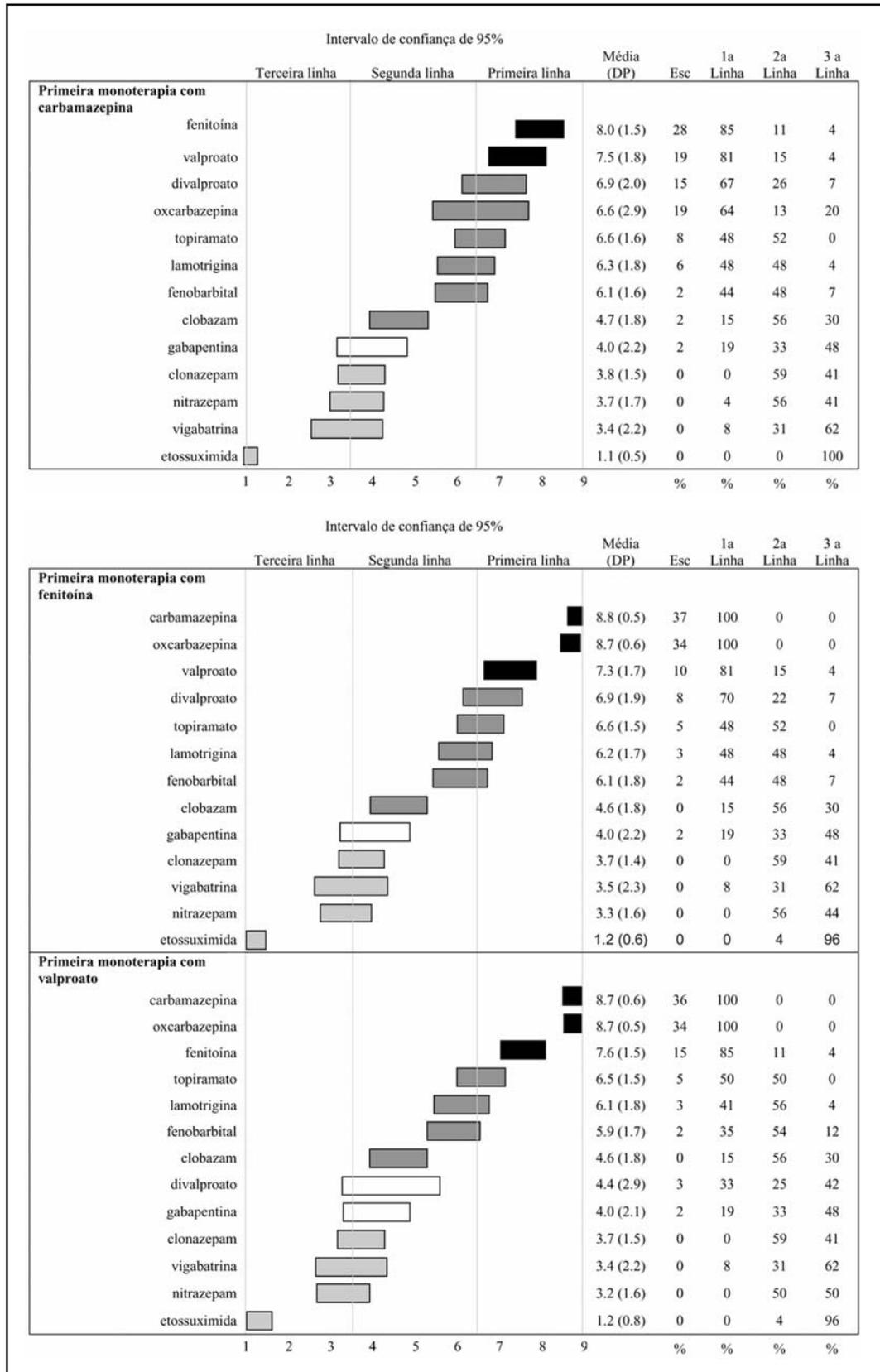


Fig 10. Resultado da questão 7. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas antiepilépticas de primeira linha.

Tabela 6. Epilepsia generalizada sintomática: estratégia geral. As terapias estão ordenadas de acordo com a opinião dos especialistas. A média de cada opção escolhida esta mostrada a direita da tabela. O total de respostas para cada terapia e passo estão listados. N = número.

Terapia	Total N	Total N para cada passo							Média
		1	2	3	4	5	6	7	
Monoterapia	25	25							1,00
Monoterapia (segunda droga)	13		13						2,00
Combinação de duas drogas antiepilépticas (DAE)	28	2	13	10	3				2,50
Monoterapia (outras tentativas)	4			4					3,00
Combinação de duas DAE (segunda combinação)	25		1	12	10	2			3,52
Combinação de duas DAE (outras tentativas)	16				10	5	1		4,43
Combinação de três DAE	28		1	1	3	14	7	2	5,10
Iniciar avaliação para cirurgia	14		1	1	1	1	3	7	5,78
Combinação de quatro DAE	5				1		3	1	5,80
Combinação de três DAE (segunda combinação)	21				2	3	10	6	5,95
Combinação de três DAE (outras tentativas)	14					2	3	9	6,50
Combinação de quatro DAE (outras tentativas)	1							1	7,00

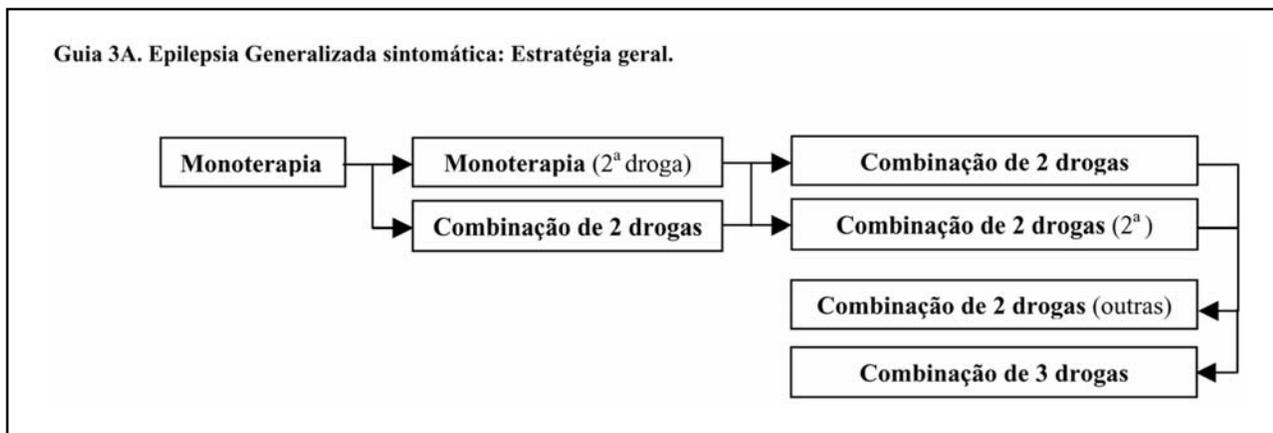


Fig 11. Epilepsia generalizada sintomática: estratégia geral. Fluxograma realçando a seqüência de terapias segundo a resposta dos especialistas.

geral. Um adolescente ou adulto recebe o diagnóstico de epilepsia generalizada sintomática (por exemplo, síndrome de Lennox-Gastaut). Para todas as opções considere que o paciente está de acordo e aderente. Imagine que, nas alternativas aplicáveis, as terapias serão utilizadas até sua toxicidade (Tabela 6).

Comentário: No caso das epilepsias generalizadas sintomáticas (ex: Síndrome de Lennox-Gastaut) a primeira recomendação também é a monoterapia. A partir do segundo passo, as opiniões divergem: 45% (13/29) consideram uma segunda tentativa de monoterapia, enquanto 48% (14/29) optam por

combinação entre duas drogas. No terceiro passo, 78% (22/28) das respostas escolheram combinar duas drogas. No quarto passo, 76% (23/30) recomendam a combinação de duas drogas. As opiniões nos passos seguintes permanecem com a combinação entre duas e três drogas.

Guia 3A. Epilepsia generalizada sintomática: estratégia geral (Fig 11)

9) Epilepsia generalizada sintomática: terapia inicial. Um adolescente recebe o diagnóstico de epilepsia generalizada sintomática. O paciente fará o tra-

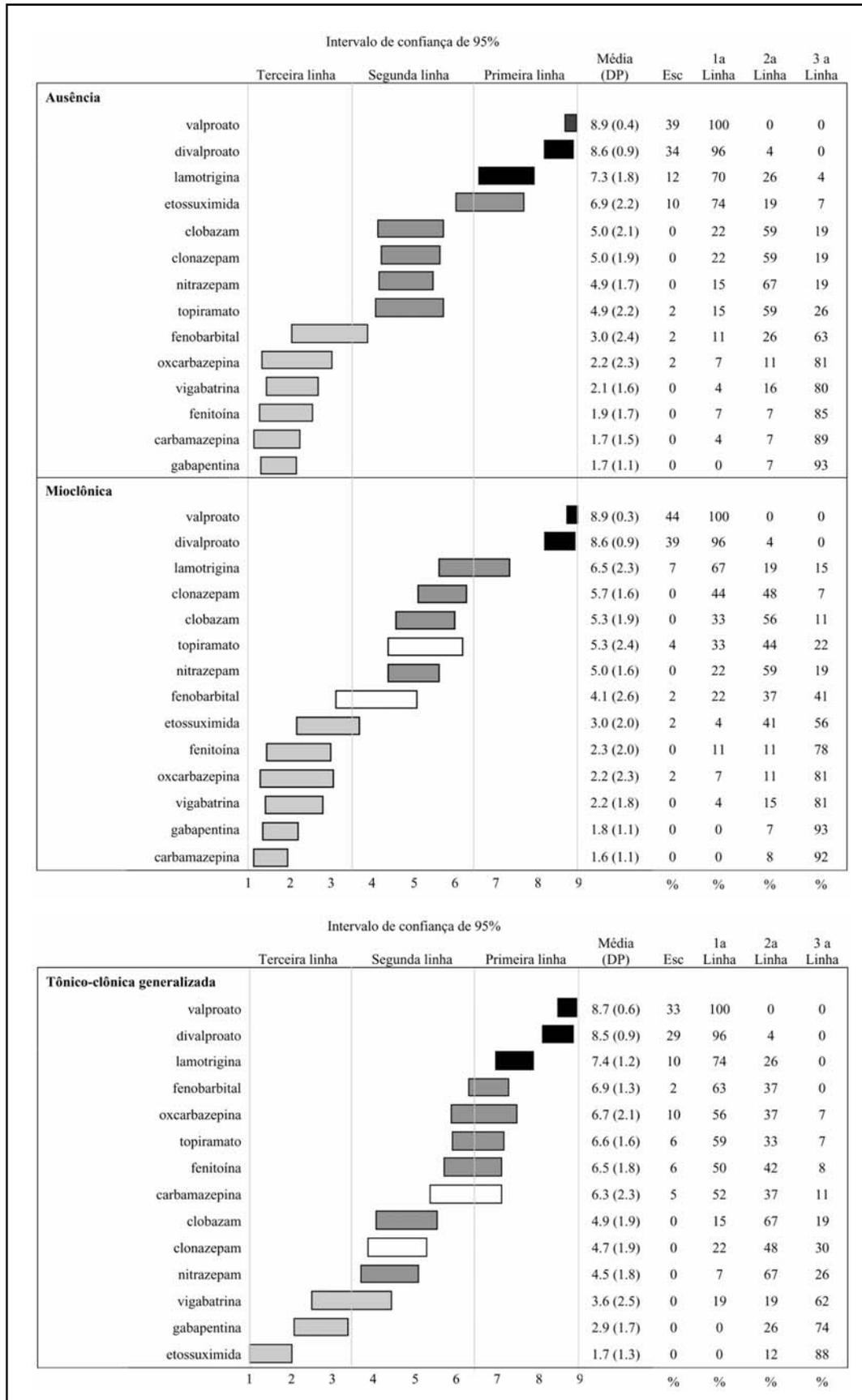


Fig 12. Resultado da questão 9. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

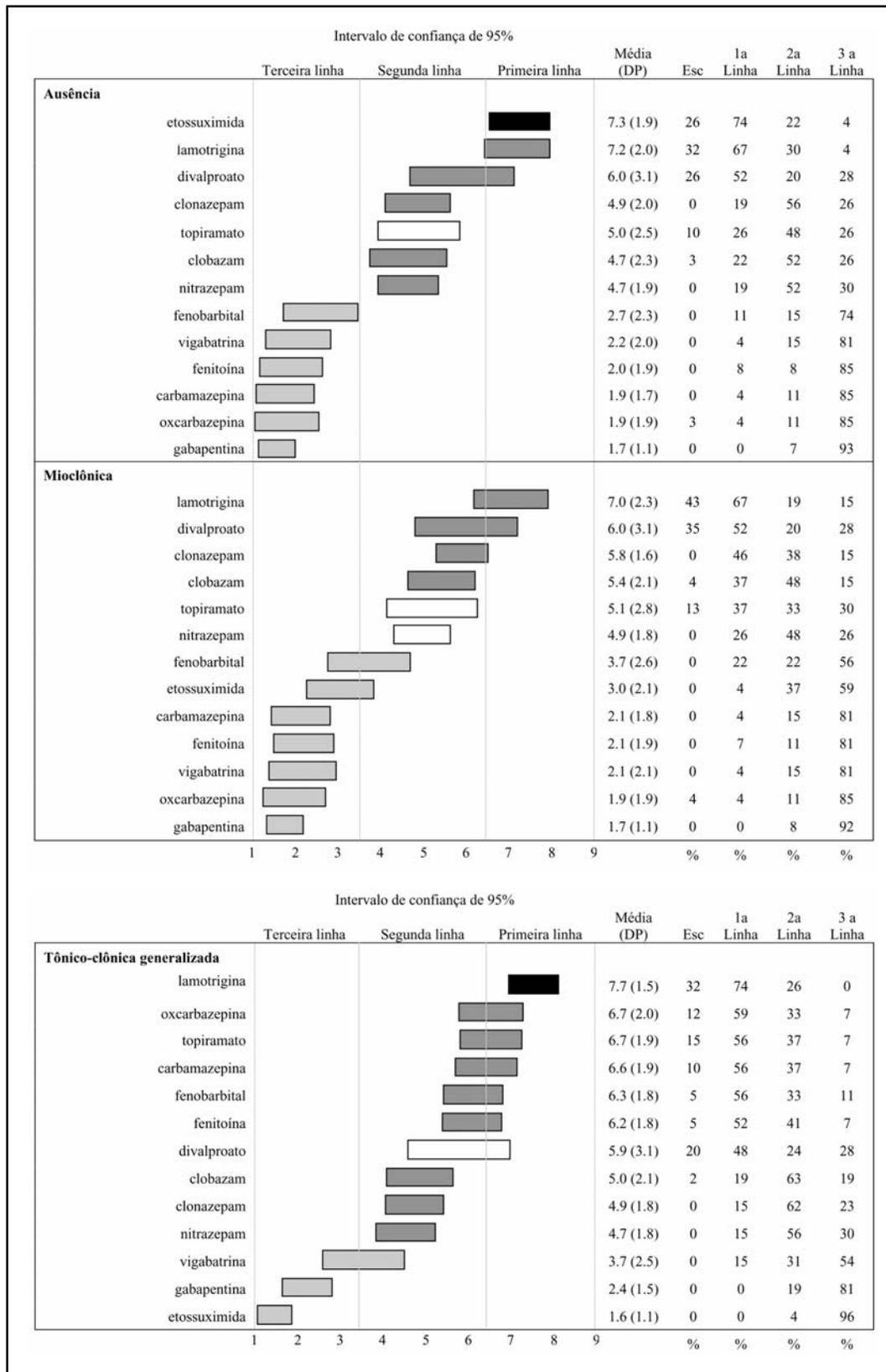


Fig 13. Resultado da questão 10. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas antiepilépticas de primeira linha.

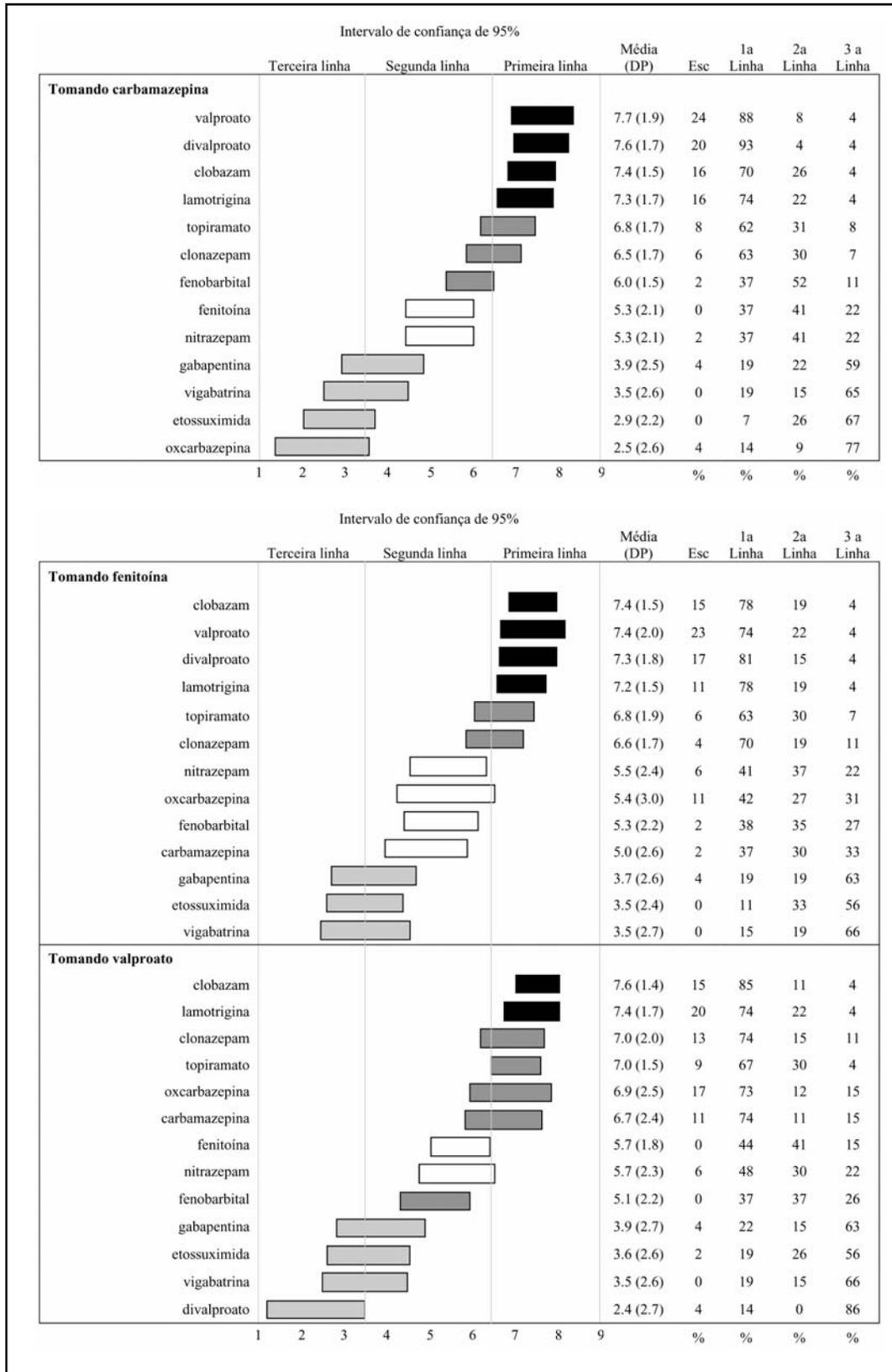


Fig 14. Resultado da questão 11. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas antiepilépticas de primeira linha.

Tabela 7. Guia 3B. Epilepsia generalizada sintomática: seleção de medicamento.

Situação clínica	Medicações de primeira linha para os tipos predominantes de crises		
	Tônico-clônica generalizada	Ausência	Mioclônica
Monoterapia inicial	Valproato Divalproato Lamotrigina	Valproato Divalproato Lamotrigina	Valproato Divalproato
Monoterapia secundária após iniciar com valproato	Lamotrigina	Etossuximida	Lamotrigina* Divalproato* Clonazepam* Clobazam*

*Drogas consideradas como de segunda linha.

tamento pela primeira vez. Considere iniciar com monoterapia. O paciente está de acordo e aderente a todos os tratamentos. Baseado no tipo predominante de crises, classifique as terapias seguintes.

Comentário: Valproato, divalproato e lamotrigina foram considerados drogas de primeira linha para os dois tipos principais de crises. Apenas para crises mioclônicas a lamotrigina foi considerada como de segunda linha (Fig 12).

10) Epilepsia generalizada sintomática: segunda monoterapia após tentativa inicial com valproato. Considere que a primeira terapia que você selecionou foi o valproato e que com ele as respostas foram insatisfatórias, sendo usado até ocorrerem efeitos colaterais intoleráveis. Considere que a próxima escolha será uma nova tentativa com monoterapia (segunda monoterapia). Baseado no tipo predominante de crises classifique as terapias abaixo.

Comentário: Para pacientes em que o valproato falhou como primeira monoterapia, os especialistas recomendam a lamotrigina na tentativa seguinte. Contudo, para crises mioclônicas, a lamotrigina é considerada como droga de segunda linha, não tendo sido escolhida uma droga de primeira linha. No caso de ausências, os especialistas consideram o uso da etossuximida como segunda monoterapia após o valproato (Fig 13).

Guia 3B. Epilepsia generalizada sintomática: seleção de medicamento (Tabela 7)

Guia 4. Combinação de medicamentos

11) Terapia adjuvante. Suponha que a monoterapia foi tentada até o limite de sua tolerância clínica e que com ela não houve melhora ou a redução no número de crises foi limitada. Imagine que sua próxima tentativa seria uma combinação de duas

terapias. Classifique as terapias listadas abaixo de acordo com a primeira droga já em utilização (topo das colunas). Considere menos tipo de crise e valorize mais a segurança e eficácia para assinalar as respostas.

Comentário: De forma semelhante que é referido no consenso americano, os especialistas não realizariam as combinações entre fenitoína e carbamazepina e entre oxcarbazepina e carbamazepina. A justificativa reside no modo similar de ação dessas drogas⁴⁰. Para pacientes em uso de carbamazepina, os especialistas recomendam o uso de valproato, divalproato, clobazam e lamotrigina como terapias auxiliares nesta ordem de preferência. As mesmas drogas permanecem como de primeira escolha na associação com fenitoína, porém com o clobazam como primeira escolha. No caso do uso do valproato como monoterapia inicial os especialistas recomendam o clobazam e a lamotrigina como terapias adjuvantes. Atualmente, os especialistas referem-se à terapia adjuvante como politerapia racional: ao associar duas drogas, devemos levar em conta o mecanismo de ação e a interação entre as mesmas⁴¹. Neste particular é extremamente interessante o fato de ser o clobazam a primeira droga de escolha para associação com a fenitoína e o valproato, e a terceira para a carbamazepina. Estudos recentes têm demonstrado que, devido a sua eficácia, excelente tolerabilidade e baixo custo, o clobazam deve ser considerado como uma das primeiras drogas na terapia adjunta^{42,43} (Fig 14).

Guia 4. Combinação de medicamentos (Tabela 8)

Guia 5. Tratamento em situações especiais

Uma série de comorbidades pode acompanhar a epilepsia e complicar seu manejo clínico. Neste guia, apresentamos as recomendações dos especia-

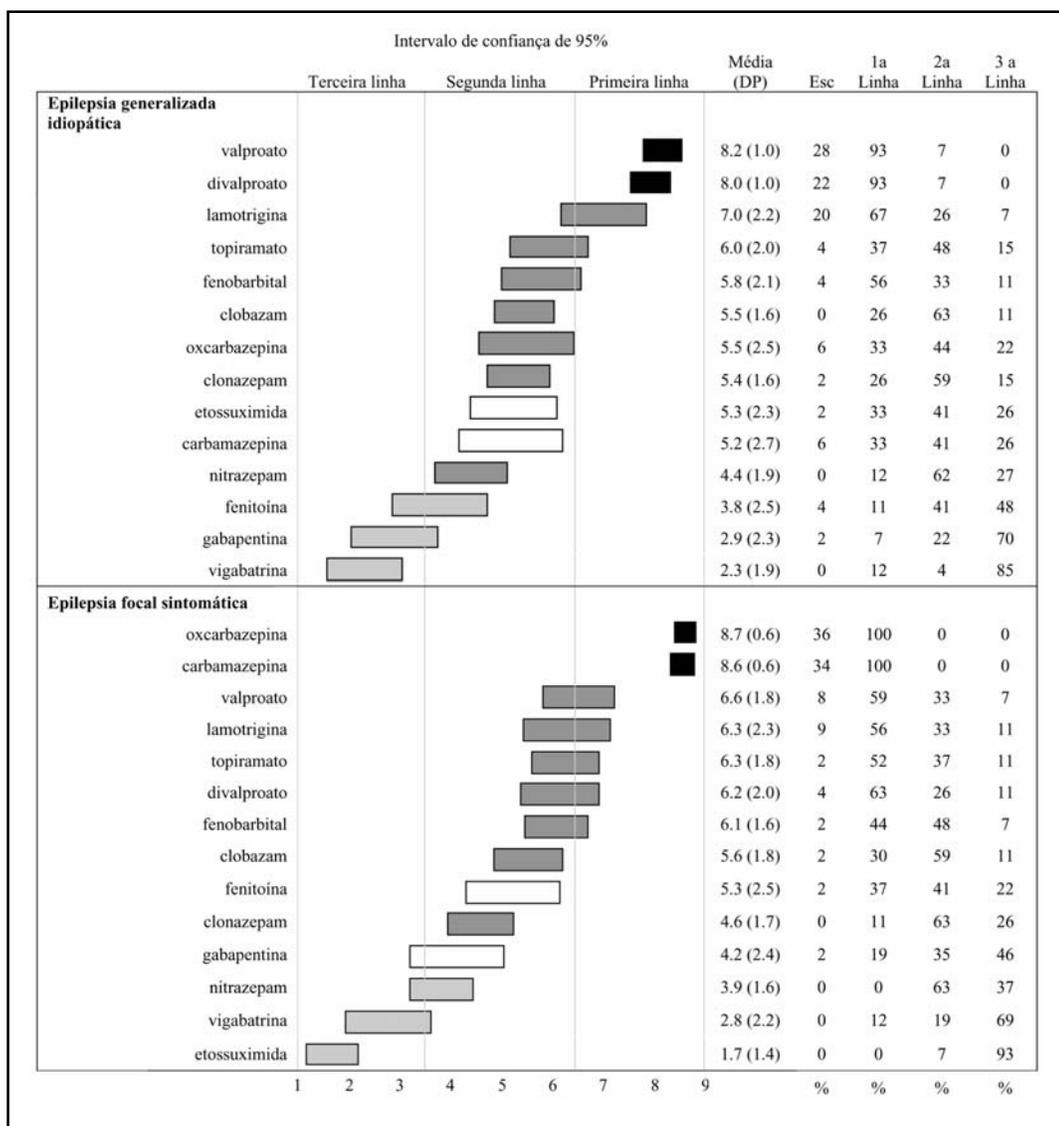


Fig 15. Resultado da questão 12. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

Tabela 8. Guia 4. Combinação de medicamentos.

Primeira monoterapia	Medicações de primeira linha para serem associadas
Carbamazepina	Valproato Divalproato Clobazam Lamotrigina
Fenitoína	Clobazam Valproato Divalproato Lamotrigina
Valproato	Clobazam Lamotrigina

listas para as seguintes particularidades: mulheres jovens saudáveis em idade fértil porem não desejando engravidar; mulheres grávidas ou amamentando; pacientes idosos; pacientes com depressão; pacientes com rebaixamento mental.

12) *Imagine que o paciente é uma mulher saudável jovem.* Ela não está grávida e nem tentando engravidar. Classifique as terapias listadas levando em conta os efeitos colaterais potenciais, toxicidade e teratogenicidade para esta paciente. Considere as principais síndromes epiléticas.

Comentário: Para mulheres, os especialistas recomendam o mesmo que para a população em geral: valproato e divalproato para epilepsia generalizada e oxcarbazepina e carbamazepina para epilepsia focal sintomática. O consenso norte-americano apon-

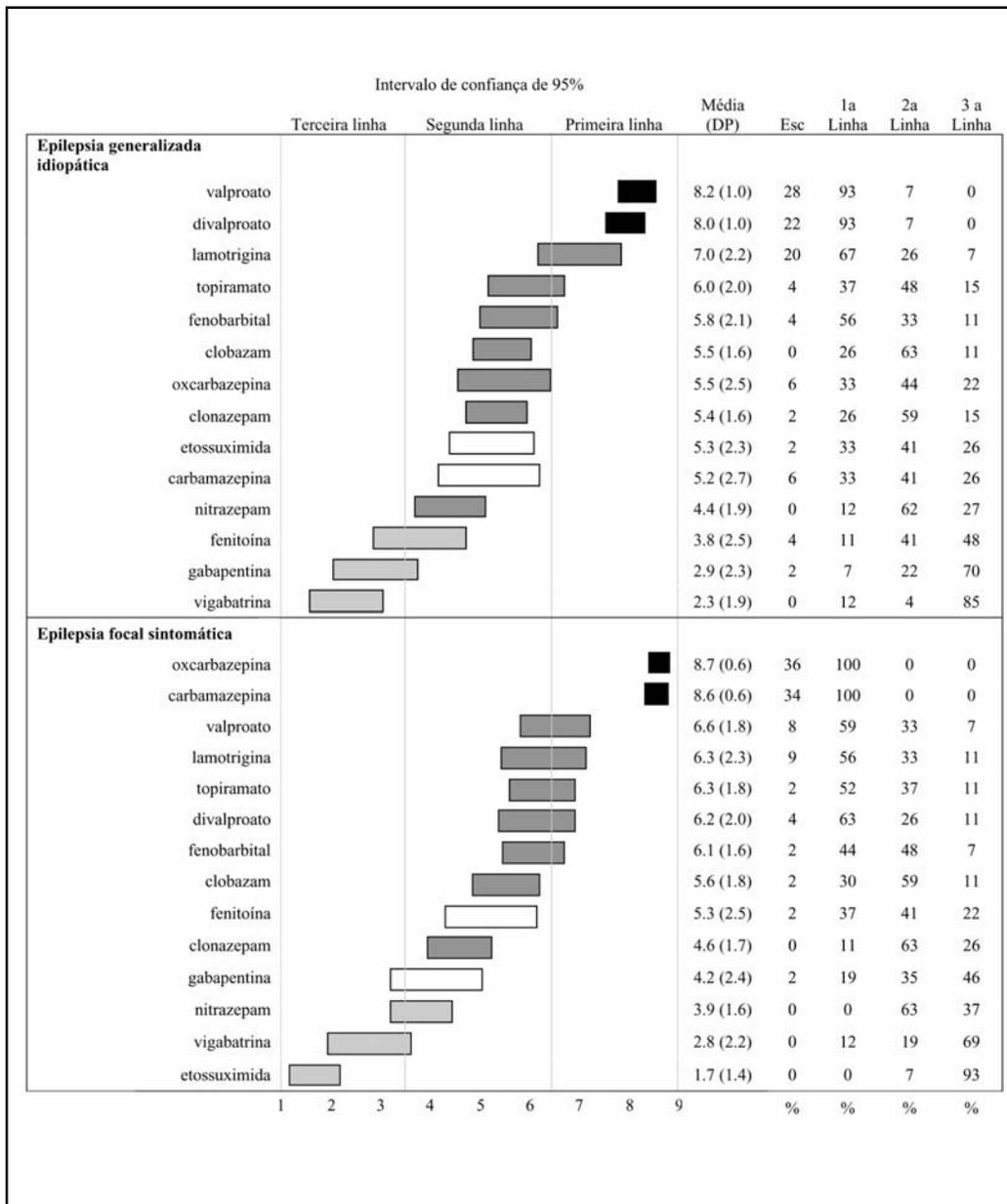


Fig 16. Resultado da questão 13. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em cinza escuro, drogas anti-epilépticas de segunda linha.

tou a lamotrigina como primeira opção nesta população devido a maior incidência de síndrome dos ovários policísticos, irregularidade menstrual e diminuição da fertilidade relacionada com o valproato^{16,44-47}. Talvez o maior custo e a dificuldade para obtenção da lamotrigina no nosso meio tenham influenciado na decisão dos especialistas nesta questão (Fig 15).

13) Assumindo que o paciente é uma mulher saudável que está grávida ou amamentando. Classifique as terapias abaixo levando em conta os efeitos colaterais potenciais, toxicidade e efeitos indesejáveis na criança em desenvolvimento. Considere as principais síndromes epiléticas.

Comentário: Os especialistas não chegaram a um consenso sobre uma droga de primeira linha para epilepsias generalizadas. Por outro lado, para epilepsia parcial recomendam oxcarbazepina e carbamazepina (Fig 16).

14) Levando em conta que o paciente é um idoso de qualquer sexo. Classifique as terapias abaixo listadas levando em conta a toxicidade e as interações medicamentosas entre as drogas anti-epiléticas (DAE) escolhida e as medicações mais frequentemente utilizadas nesta população. Considere as principais síndromes epiléticas.

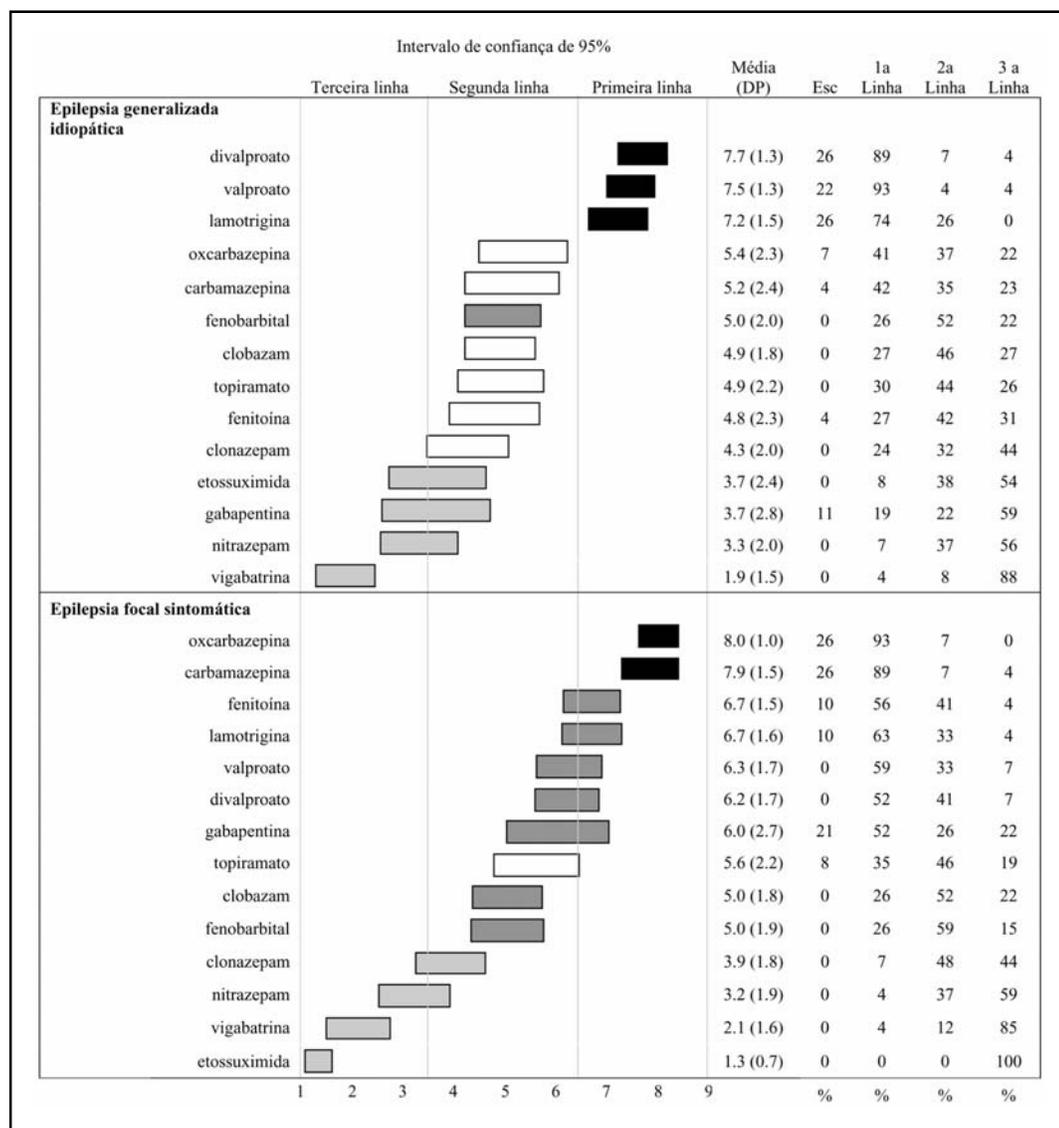


Fig 17. Resultado da questão 14. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas antiepilépticas de primeira linha.

Comentário: Foram consideradas de primeira linha para epilepsias generalizadas valproato, divalproato e lamotrigina. Para epilepsia parcial os especialistas consideram de primeira linha oxcarbazepina e carbamazepina. Epilepsia em idosos é um tópico que vem ganhando atenção recentemente⁴⁸⁻⁵¹. Isto deve-se aos efeitos colaterais principalmente na esfera cognitiva secundários a interação medicamentosa e aos efeitos colaterais dos medicamentos. Provavelmente considerando a maior tolerabilidade, os especialistas indicaram o divalproato e a oxcarbazepina como primeira escolha para esta faixa etária⁵² (Fig 17).

15) Suponha que o paciente apresente depressão. Não há história de mania ou outra condição patológica. Classifique as terapias listadas levando em conta a

toxicidade e os efeitos colaterais para esta população. Indique os valores maiores para aquelas terapias que melhorem ou ao menos não piorem a condição associada. Considere as síndromes epilépticas abaixo.

Comentário: As opções de primeira linha foram as mesmas da população geral para epilepsia generalizada. Divalproato, valproato e lamotrigina permanecem como de primeira linha. Oxcarbazepina e carbamazepina foram as drogas preferidas para epilepsia focal sintomática. Várias drogas antiepilépticas atuam no humor. Barbitúricos, vigabatrina e topiramato podem piorar a depressão⁵³. Por outro lado, a lamotrigina tem efeito antidepressivo⁵³. Carbamazepina e valproato também têm efeito positivo no humor e são usados no tratamento do transtorno bipolar^{24,54,55} (Fig 18).

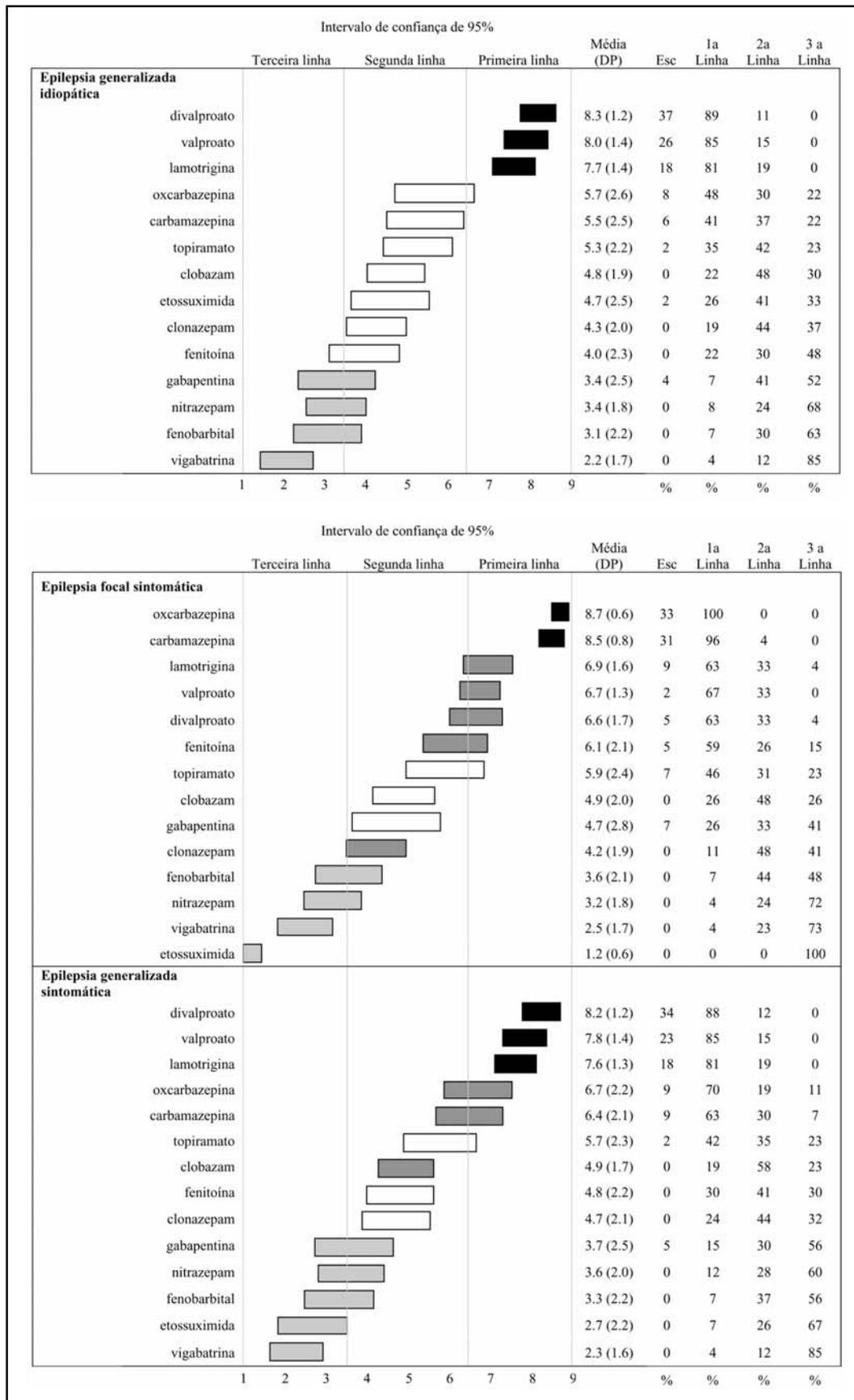


Fig 18. Resultado da questão 15. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epilépticas de primeira linha.

16) O paciente apresenta rebaixamento mental (exemplo, QI < 70), mas boa saúde geral. Assinale para cada uma das terapias listadas as que você indicaria com maior propriedade, levando em conta a toxicidade e os efeitos colaterais (especialmente cognitivos) para esta população. Considere as síndromes epiléticas abaixo.

Comentário: Frequentemente as drogas anti-epiléticas têm efeitos colaterais cognitivos^{51,56}. Contudo, as opiniões gerais não mudaram muito para esta população. Para epilepsia generalizada as opções foram divalproato, valproato e lamotrigina. No caso das epilepsias parciais, oxcarbazepina, carbamazepina, divalproato e valproato foram consideradas como de primeira linha (Fig 19).

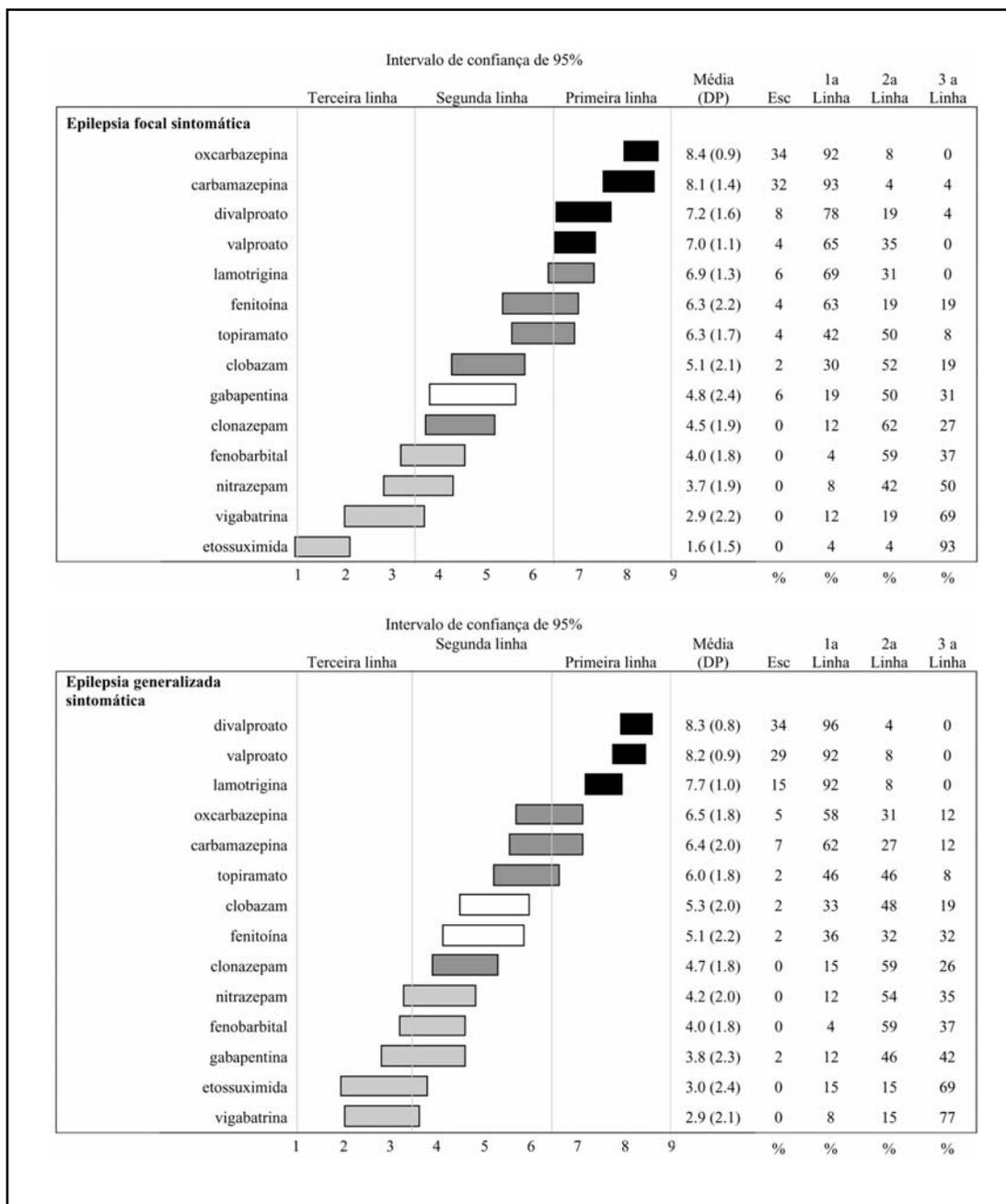


Fig 19. Resultado da questão 16. As barras preenchidas representam resultado estatisticamente significativo. Em escuro, drogas anti-epiléticas de primeira linha.

Tabela 9. Guia 5A. Tratamento de pacientes em idade fértil que não estão grávidas ou amamentando.

Tipos de epilepsia	Medicações de primeira linha
Epilepsia idiopática generalizada	Valproato Divalproato
Epilepsia focal sintomática	Oxcarbazepina Carbamazepina

Tabela 10. Guia 5B. Tratamento de pacientes grávidas ou amamentando.

Tipos de epilepsia	Medicações de primeira linha
Epilepsia idiopática generalizada	Divalproato* Lamotrigina* Valproato*
Epilepsia focal sintomática	Oxcarbazepina Carbamazepina

*Drogas de segunda linha

Tabela 11. Guia 5C. Tratamento de pacientes idosos.

Tipos de epilepsia	Medicações de primeira linha
Epilepsia idiopática generalizada	Divalproato Valproato Lamotrigina
Epilepsia focal sintomática	Oxcarbazepina Carbamazepina

Tabela 12. Guia 5D. Tratamento de pacientes com depressão.

Tipos de epilepsia	Medicações de primeira linha
Epilepsia idiopática generalizada	Divalproato Valproato Lamotrigina
Epilepsia focal sintomática	Oxcarbazepina Carbamazepina
Epilepsia generalizada sintomática	Divalproato Valproato Lamotrigina

Tabela 13. Guia 5E. Tratamento de pacientes com rebaixamento mental.

Tipos de epilepsia	Medicações de primeira linha
Epilepsia focal sintomática	Divalproato Valproato Lamotrigina
Epilepsia generalizada sintomática	Oxcarbazepina Carbamazepina

Guia 5A. Tratamento de pacientes em idade fértil que não estão grávidas ou amamentando (Tabela 9)

Guia 5B. Tratamento de pacientes grávidas ou amamentando (Tabela 10)

Guia 5C. Tratamento de pacientes idosos (Tabela 11)

Guia 5D. Tratamento de pacientes com depressão (Tabela 12)

Guia 5E. Tratamento de pacientes com rebaixamento mental (Tabela 13)

DISCUSSÃO

Farmacoeconomia é área em crescimento atualmente, especialmente em relação às drogas antiepilépticas (DAE). O termo relaciona-se ao custo-benefício das drogas. Novas DAE foram desenvolvidas para melhorar o controle de crises e manter os efeitos adversos dentro de limites aceitáveis. As novas DAE são mais caras e o preço é a sua maior adversidade. Portanto, custo é um importante parâmetro para a seleção de drogas^{57,58}. Decisões terapêuticas devem ser baseadas em evidências apresentadas pela literatura. Apesar da seleção de DAE ter sido avaliada por vários estudos, algumas questões da prática diária permanecem controversas. Nestas situações o consenso dos especialistas pode ajudar.

O método do consenso dos especialistas utilizado neste estudo é baseado no método de Rand desenvolvido em 1948²⁰⁻²². Após modificações, foi aperfeiçoado e passou a ser utilizado com frequência principalmente em desordens psiquiátricas. Em 2001, este método foi utilizado pela primeira vez fora da psiquiatria, para o tratamento de epilepsia, reunindo opiniões de especialistas norte-americanos¹⁶. É um método de estudo considerado útil, pois reúne opiniões de diversos especialistas no assunto minimizando a tendenciosidade da interação entre eles. As opiniões são organizadas de forma clara e prática e reunidas em guias úteis para todos os médicos que tratam epilepsia. Esses guias não constituem normas rígidas a serem seguidas, mas expressam a opinião de vários especialistas no assunto. Desta forma, as drogas classificadas como de primeira, segunda ou terceira linha fazem parte de um conjunto em que os médicos podem selecionar aquela mais apropriada de acordo com sua própria pra-

tica clínica levando em conta a sugestão dos *experts* no assunto.

Este tipo de estudo tem grande valor na prática clínica diária. Uma das maiores críticas aos estudos randomizados controlados, considerados como os mais confiáveis, é justamente a inexistência de comparação entre terapias semelhantes. Na tentativa de preencher esta lacuna, principalmente em vista de questões clínicas que geram grandes controvérsias na própria literatura, é que a reunião dos especialistas torna-se útil. Contudo, a metodologia deste estudo também é passível de críticas. O grande problema é que os especialistas podem estar enganados. Apenas pesquisas médicas podem validar ou não a opinião dos especialistas. Outro ponto fraco é que a opinião pode mudar de acordo com o tempo. O estudo reflete a experiência com os tratamentos no ano de 2002.

O questionário, desenvolvido por Karceski et al.¹⁶ abrange os principais tipos de crises principalmente para adultos e adolescentes. Não abordamos a epilepsia neonatal nem a da infância. Além disso, seria impossível fazer questões abrangendo todas as síndromes e situações especiais em epilepsia.

As questões utilizadas foram as mesmas utilizadas no consenso norte-americano. Porém, realizamos uma adaptação principalmente nas escolhas terapêuticas, de acordo com a disponibilidade das DAE em nosso meio. O número de questões também foi marcadamente reduzido em contraste com o consenso norte-americano. Isto foi realizado visto que existe um número máximo de questões a serem respondidas (Kahn, comunicação pessoal, 2000). Mesmo com esta redução o questionário é trabalhoso e leva muito tempo para ser respondido. Apesar destas diferenças, notamos que as terapias de primeira linha são bastante semelhantes nos dois consensos realizados. Contudo, três pontos devem ser enfatizados.

Primeiro, apesar de não estar disponível em nosso país, a etossuximida foi considerada como droga de primeira linha para crises de ausência (guia 1). Isso pode ser explicado pelo fato de que os especialistas foram instruídos a responder o questionário levando em conta que o paciente está aderente a todas as terapias possíveis sem levar em conta o custo. Acreditamos que este resultado não reflete a prática diária em muitos centros de nosso país.

Segundo, Valproato para mulheres em idade reprodutiva, for escolhido no lugar da lamotrigina, opondo-se a questão da etossuximida, no guia 5,

nosso especialistas provavelmente consideraram o fato da lamotrigina ser uma droga de custo elevado. Apesar do conhecimento de que o uso do valproato pode estar associado a ovários policísticos, irregularidades menstruais, diminuição da fertilidade e defeitos do tubo neural no feto, ele foi considerado como primeira opção para epilepsias generalizadas idiopáticas.

Finalmente, o clobazam. Apesar de disponível no Canadá, o clobazam não está a venda nos Estados Unidos. Nosso consenso mostrou que o clobazam é a primeira droga selecionada para terapia adjuvante. A eficácia do clobazam é equivalente a das novas DAE. Além disso, é seguro e de menor custo que a maioria das DAE⁴².

Concluimos que os guias propostos pelo consenso brasileiro são semelhantes aos propostos pelos norte-americanos. Contudo, algumas sugestões diferentes auxiliaram na adaptação destes guias para os países em desenvolvimento.

Agradecimentos - A todos os especialistas que colaboraram para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
3. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993;46:152-176.
4. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Saueremann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994;35:795-801.
5. U.S. Gabapentin Study Group. Gabapentin as add-on therapy in refractory epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993;43:2292-2298.
6. Gram L. Oxcarbazepine. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1541-1546.
7. Kramer LD, Reife RA. Topiramate. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1593-1598.
8. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol* 1997;54:595-601.
9. Theodore WH. Felbamate. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1509-1514.
10. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-242.
11. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S2-10.
12. Wheless JW, Venkataraman V. New formations of drugs in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 1999;1:149-160.
13. Wilder BJ. Vagal nerve stimulation. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1353-1358.
14. Vining EPG. Ketogenic diet. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1339-1344.
15. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliaziw M. A randomized controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345:311-318.

16. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guidelines series: treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2001;2(Suppl 2):A1-A50.
17. Privitera MD. Evidence-based medicine and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S47-56.
18. Williamson PR, Marson AG, Tudur C, Hutton JL, Chadwick D. Individual patient data meta-analysis of randomized anti-epileptic drug monotherapy trials. *J Eval Clin Pract* 2000;6:205-214.
19. Kahn DA, Docherty JP, Carpenter D, Frances A. Consensus methods in practice guideline development: a review and description of a new method. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:631-639.
20. Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica, CA: Rand, 1969: Publication RM-58888 PR.
21. Woolfe SH. Practice guidelines, a new reality in medicine. *Arch Intern Med* 1992;152:946-952.
22. Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53-63.
23. Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 12a):1-88.
24. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med* 2000;Apr:1-104.
25. McEvoy JP, Weiden PF, Smith TE, Carpenter D, Kahn DA, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 12b):1-58.
26. McEvoy JP, Schiefel PL, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 11):1-80.
27. March JS, Frances A, Kahn DA, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 4):1-72.
28. Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA, Frances A, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of agitation in older persons with dementia. *Postgrad Med Spec Rep* 1998;Apr:1-88.
29. Foa EB, Davidson JRT, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 16):1-76.
30. Rush AJ, Frances A. Expert consensus guideline series: treatment of psychiatric and behavioral problems in mental retardation. *Am J Ment Retard* 2000;105:159-228.
31. Conners CK, March JS, Frances A, Wells KC, Ross R. Expert consensus guideline series: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Attention Disord* 2001;4(Suppl 1):S1-128.
32. Altschuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of depression in women 2001. *Postgrad Med Spec Rep* 2001; March:1-115.
33. Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP. The expert consensus guideline series: treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med Spec Rep* 2001;May:1-88.
34. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, III, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. *Postgrad Med Spec Rep* 2001;Oct:1- 88.
35. Stefan H, Snead CO. Absence seizures. In Engel J Jr, Pedley TA (eds) *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:579-590.
36. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine, and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998;29:147-154.
37. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:508-512.
38. Mattson RH. Comparison of valproate and carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.
39. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:145-151.
40. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000;41:1364-1374.
41. Schmidt D. Modern management of epilepsy: rational polytherapy. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:757-763.
42. Montenegro MAS, Cendes F, Noronha ALA, Mory SB, Carvalho MI, Marques LHN, Guerreiro CAM. Efficacy of clobazam as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:539-542.
43. Satishchandra P, Varadarajulu R, Rajaram P. Long-term use of clobazam in the management of intractable epilepsy: a prospective study. *Neurology (India)* 1998;46:284-287.
44. Genton P, Bauer J, Duncan S, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42:295-304.
45. Morrell MJ. Effects of epilepsy on women's reproductive health. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 8):S32-37.
46. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-584.
47. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-451.
48. Sirven JI. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2001;76:175- 183.
49. Willmore LJ. Choice of newer anticonvulsant drugs in older patients. *Drugs Aging* 2000;17:441-452.
50. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000; 55(Suppl 1):S9-14.
51. Meador KJ. Current discoveries on the cognitive effects of antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy* 2000;20S:185-190.
52. Dam M, Ekberg E, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-76.
53. Trimble MR. Neuropsychiatric consequences of pharmacotherapy. In Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2161-2170.
54. Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Donovan SL. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):73-79.
55. Keck P, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Med Clin N Am* 2001;85:645-661.
56. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216-222.
57. Perucca E. Drug Treatment. In Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds). *The treatment of epilepsy*. London Blackwell: 1996:152-168.
58. Meinardi H. Why phenobarbital? *Epicaded News* 1993;1:7-8.