

COMISSÃO DE TERAPÊUTICA

Regime de politerapia no tratamento das epilepsias no
adulto:
proposta de recomendações no âmbito da LPCE

Autores:

José Pimentel, Neurologista, Centro Hospitalar de Lisboa Norte (Coordenador)

Paulo Coelho, Centro Hospitalar de Coimbra

Data da divulgação:

21 de Março de 2011 (v2)

A) Classificação de Evidência Adoptada

I - Nível de evidência elevado

1. Estudos aleatorizados em ocultação com poder estatístico adequado
2. Meta-análise de estudos aleatorizados de qualidade

II - Nível de evidência intermédio

1. Estudos aleatorizados sem ocultação
2. Estudos aleatorizados em amostras pequenas

III - Nível de evidência baixo ou indeterminado

1. Séries prospectivas de casos com controlos concorrentes ou históricos; Análises *ad-hoc* de estudos aleatorizados
2. Pequenas séries de casos sem controlos, descrição de casos
3. Consenso na ausência de evidência de nível I/II
4. Opiniões de peritos

B) Classificação das Recomendações (AAN; Getchius et al., 2010)

Nível A - Estabelecido como eficaz, ineficaz, ou nocivo; requer pelo menos dois estudos consistentes de classe I.

Nível B - Provavelmente eficaz, ineficaz ou nocivo; requer pelo menos um estudo de classe I ou dois consistentes de classe II

Nível C - Possivelmente eficaz, ineficaz ou nocivo; requer pelo menos um estudo de classe II ou dois estudos consistentes de classe III

Nível U - informação inadequada ou incompatível; o tratamento não está provado

C) Fundamentação

- 1) Politerapia como imperativo ou opção durante o tratamento farmacológico da epilepsia.
- 2) Dez anos depois, subida de 64% para 68% à custa, pelo menos em parte, de regimes de politerapia com fármaco antiepilépticos (FAES) “novos” (Kwan e Brodie, 2000; Brodie e al., 2009).
- 3) Entre 20 a 51% dos doentes epilépticos sob politerapia (estudos de base populacional) e até 65% (nos de base hospitalar) (Kwan e Brodie, 2006).
- 4) Politerapia inicial ou precoce, se: a) previsão de refractibilidade; b) necessidade de “queimar etapas” tendo em vista a uma cirurgia precoce (Kwan e Brodie, 2000; Kwan e Brodie, 2004).
- 5) Politerapia tardia, se falhanço dos FAEs de 1ª linha. Nesse caso, estratégias várias, p. ex., politerapia de transição (Deckers, 2002; Garnett e al., 2009).
- 6) Definições de fármaco-resistência: 2 regimes de FAEs em monoterapia apropriada, ou um de monoterapia e outro de duoterapia (Kwan e Brodie, 2004) ou critérios recentes da ILAE (Kwan e al., 2010).
- 7) Mecanismos de acção (MA) melhor conhecidos e perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos mais favoráveis dos FAEs “novos” com consequentes menos efeitos acessórios (EA) e interacções medicamentosas (IM) (recurso no tratamento das epilepsias refractárias, em mono ou terapia adjuvante) (French e al., 2004; Kwan e Brodie, 2006).
- 8) Razão para “politerapia racional” nas estratégias terapêuticas (Ferrendelli, 1995):
 - a) Combinações de FAEs com resultado superior ao resultante da escolha ao acaso, com recurso às com: a) melhor índice terapêutico (razão entre a dose mínima terapêutica e a tóxica); b) menos EAs e IMs; c) diferentes MA (Deckers, 2002; Sánchez-Álvarez e al. 2005)
 - b) Tentativa simultânea do controlo de múltiplos tipos de crises que respondem a diferentes FAEs (Lee e Dworetzky, 2010)
- 9) Argumentos contra o regime de politerapia:
 - a) A associação de FAEs pode potenciar o aparecimento de EAs pelo que deve ser realizada com a participação de, pelo menos, um dos FAEs “novos”
 - b) Possibilidade de potenciar o aparecimento de EAs aditivos ou supra-aditivos porque a eficácia clínica e EAs dos FAEs estão relacionados mais com a “carga” total de FAEs (soma das suas doses prescrita diariamente) do que com o seu número (Kwan e Brodie, 2006) (se a razão “carga” vs a dose diária de FAE exceder 2, admite-se maior número de EAs) (St. Louis, 2009).

D) Normas

- 1) O termo “politerapia” deve significar, sempre que possível, dois FAEs (nível B)
- 2) A politerapia deve ser um regime a implementar após uma primeira tentativa de monoterapia primária (nível U). Se a opção for monoterapia secundária, tentar um regime de politerapia de transição, para obviar a um eventual agravamento durante a fase de transição (nível C).
- 3) Situações que podem favorecer um regime de politerapia inicial: previsão de refractarismo e cirurgia precoce (nível U).
- 4) Implementação ideal de politerapia “racional”. Dado favorecermos monoterapia inicial com um FAE “clássico”, deve ser adicionado um FAE “novo” (nível U).
- 5) Realizar politerapia com FAEs de diferentes MA e efeitos adversos (EA) e evitar os indutores ou inibidores enzimáticos (*minimizar os EAs e maximizar a eficácia clínica*). Importante a vigilância clínica de sinais de toxicidade (nível C).
- 6) Introdução do FAE adjuvante com manutenção da dose do actual e titulação gradual do segundo, até à dose pretendida. Em caso de EAs, diminuir a dosagem do actual ou a do adjuvante (nível C).
- 7) Ausência de evidência robusta quanto às melhores combinações de FAEs:
 - a) Associação VPA/LTG nas crises focais (nível C)
 - b) Associações de FAEs “clássicos” com FAEs “novos” - equacionar todas as associações de CBZ ou VPA com LEV, TPM, ZNS ou PGB (nível C)
 - c) Associações de FAEs “novos” - TPM+LTG, LEV+LTG, ZNS+LTG, LEV+ZNS (nível C)
 - d) Más escolhas - CBZ+LTG (nível C); TPM+ZNS; OXC+ESL (nível U)

Glossário:

VPA - valproato

CBZ - carbamazepina

LEV - levetiracetam

LTG - lamotrigina

TPM - topiramato

ZNS – zonisamida

OXC – oxcarbazepina

ESL – eslicarbazepina

PGB - pregabalina