



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações para o
Tratamento Cirúrgico da Epilepsia em Adultos**

Canoas, Fevereiro de 2009.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Coordenador

Dr. Alexandre Miranda Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dr. Fernando Wolff

Dra. Michelle Lavinsky (mlavinsky@terra.com.br)

Dra Mariana Vargas Furtado

Dr Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Médico Especialista – Consultor em Neurologia

Dra Carolina Torres

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Janeiro-09

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Fevereiro-09

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Fevereiro-09

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Março-09

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura

Busca de avaliações e recomendações referentes a cirurgia da epilepsia em adultos por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Health Technology Assessment – (HTA – NHS)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
C	Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas

1. CONDIÇÃO CLÍNICA:

EPILEPSIA

Uma crise epiléptica é um episódio de disfunção neurológica manifesta clinicamente por alterações no controle motor, percepção sensorial, de comportamento e/ou função autonômica. Epilepsia é a condição de crises espontâneas recorrentes oriundas de uma atividade elétrica cerebral aberrante. A epilepsia é resultado de processos químicos a nível celular promovendo hiper-excitabilidade e hiper-sincronia neuronal. Entretanto, um simples neurônio com descarga anormal é insuficiente para produzir uma crise, o que ocorre apenas no contexto de uma grande rede neuronal. O córtex cerebral e estruturas subcorticais estão envolvidos na geração de uma crise epiléptica¹.

Há duas categorias principais de crises epilépticas: parcial (ou focal) e generalizada. As parciais envolvem apenas uma porção do cérebro, tipicamente parte de um lobo ou um hemisfério. Uma crise parcial complexa implica em comprometimento da consciência, enquanto crises parciais simples não são associadas com alteração na consciência. As crises generalizadas são aquelas em que as alterações clínicas e eletroencefalográficas indicam que ambos hemisférios cerebrais estão envolvidas no início da crise. Há quase sempre perda de consciência associada. As formas mais comuns de crises generalizadas são as crises tônico-clônicas (grande mal), crises de ausência (pequeno mal), crises tônicas e atônicas e crises mioclônicas¹

Um dos tipos mais comuns de epilepsia focal no adulto é a epilepsia originada na região mesial do lobo temporal associada à esclerose hipocampal (EMT). Ela corresponde a 30-40% de todas as epilepsias. Nessa forma de epilepsia, ocorre uma reorganização neural nos circuitos mesiais do lobo temporal e os pacientes passam a desenvolver crises epilépticas características.²

O tratamento com drogas anti-epilépticas deve ser iniciado em pacientes que estão em maior risco de apresentarem crises recorrentes. Geralmente é iniciado após a segunda crise já que risco de uma crise após dois episódios não provocados é maior de 65%. Quando possível é preferível manter o uso de apenas uma droga anti-epiléptica, o que aumenta a aderência e a custo-efetividade do tratamento. A monoterapia também está associada a menos reações idiossincráticas e menor incidência de efeitos teratogênicos¹.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

CIRURGIA DA EPILEPSIA

O manejo da epilepsia tem como principais objetivos o controle das crises, evitar efeitos adversos e manter ou reestabelecer a qualidade de vida. Entretanto, alguns pacientes apresentam crises persistentes apesar do uso adequado de drogas anti-epilépticas. A cirurgia para remover o córtex epileptogênico oferece possibilidade de melhora significativa ou remissão das crises em pacientes com epilepsia refratária³.

A principal razão para considerar o tratamento cirúrgico é a resposta inadequada ao tratamento clínico. Isso geralmente é evidente após dois anos do início das crises, se houver aderência ao tratamento. Além disso, o controle das crises e a remissão induzida por medicamentos são mais prováveis de acontecer no primeiro ano de tratamento e as crises que são resistentes por dois anos ou mais são menos prováveis de apresentar remissão espontânea. Também deve ser considerado na indicação de tratamento cirúrgico, o impacto das crises e dos efeitos adversos das drogas nas atividades diárias³.

Vários tipos de procedimentos cirúrgicos estão disponíveis incluindo a ressecção focal do córtex epileptogênico (lobectomia temporal anterior, amigdaló-hipocampectomia seletiva, ressecção cortical focal), assim como intervenções para remover ou isolar o córtex de um hemisfério doente (hemisferectomia funcional, transecção subpial múltipla e calosotomia anterior ou posterior). Em geral apenas a ressecção completa da região cerebral epileptogênica oferece a possibilidade de cura³.

3. OBJETIVO DA RECOMENDAÇÃO

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso da cirurgia da epilepsia em pacientes adultos fármaco-resistentes.

4. RESULTADOS DA BUSCA DA LITERATURA:

Cirurgia da epilepsia para adultos com doença refratária

4.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: uma avaliação de tecnologia sobre o diagnóstico e manejo da epilepsia em adultos e crianças em nível primário e secundário⁴;
- CADTH, HTA: não há avaliações específicas para o tema;

4.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas: 5 Revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais⁵⁻⁸

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR): 1 ECR sobre cirurgia para epilepsia de lobo temporal (2001)⁹.

Síntese dos Estudos

5.1 Em 2004⁴ o NICE publicou uma avaliação de tecnologia sobre o diagnóstico e manejo da epilepsia em adultos e crianças em nível primário e secundário. Há referência de que indivíduos devam ser referenciados para serviços terciários, incluindo cirurgia, se apropriado. Se as crises não estiverem sendo controladas e/ou quando o diagnóstico for duvidoso ou se houver falha terapêutica, os indivíduos devem ser referenciados para serviços terciários para prosseguimento das avaliações. Como essa revisão não versa sobre o atendimento terciário à epilepsia, não há maiores detalhes sobre o item cirurgia da epilepsia nessa recomendação.

5.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas

- Téllez-Zenteno et al publicaram em 2007⁵ uma revisão sistemática avaliando os desfechos em longo prazo relacionados ao uso de drogas anti-epilépticas, desfechos psicossociais, neuropsicológicos e de mortalidade após a cirurgia de epilepsia. Foi realizada busca sistemática na literatura de 1991 a 2005 de artigos com mais de 20 pacientes de qualquer idade, submetidos a cirurgia ressectiva ou não, com seguimento médio maior ou igual a cinco anos. A revisão foi feita por dois revisores independentes. Dos 159 artigos potencialmente elegíveis, 35 preenchiam os critérios de inclusão, 6 eram controlados (porém nenhum randomizado), 15 faziam referência ao uso de drogas anti-epilépticas no pós-operatório, 6 à mortalidade, 11 à desfechos psicossociais e 7 à neuropsicológicos. Entre os pacientes submetidos à cirurgia do lobo temporal, 14% descontinuaram as drogas anti-epilépticas em longo prazo, 50% atingiram a monoterapia, e 31% continuaram em politerapia. Estudos não-controlados relataram melhora de desfechos psicossociais em longo prazo, mas o efeito foi menos consistente em estudos

comparados. Em termos de mortalidade os autores identificaram três estudos controlados que compararam esse desfecho entre pacientes tratados com cirurgia versus tratamento clínico. Dois estudos não encontraram diferença em relação à mortalidade e um terceiro demonstrou redução da mortalidade entre os pacientes tratados com cirurgia. O estado livre de crises no pós-operatório esteve associado à menor mortalidade, mas poucas inferências podem ser feitas a esse respeito devido a má qualidade dos dados. Parâmetros que avaliam inteligência se mantiveram inalterados pela cirurgia. Existem poucos estudos controlados em longo prazo disponíveis. Maiores seguimentos estiveram associados com menores taxas de descontinuação dos anti-epilépticos, refletindo a menor taxa de controle das crises com o passar dos anos.

- Os mesmos autores em 2005 ⁶ publicaram uma revisão sistemática e meta-análise de desfechos em longo prazo relacionados ao controle das crises após a cirurgia de epilepsia. Os critérios de busca e a metodologia foram os mesmos do estudo acima citado. Setenta e seis artigos preencheram os critérios de inclusão, dos quais 71 se referiam a cirurgias ressectivas (93%) e cinco (7%) a cirurgias não ressectivas. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados e apenas seis estudos eram controlados. A proporção mediana de controle de crises em longo prazo foi de 66% em pacientes com ressecções de lobo temporal, 46% em ressecções occipitais e parietais e de 27% em ressecções de lobo frontal. Apenas 35% dos pacientes submetidos à calosotomia estiveram livres de crise em longo prazo. Praticamente todos os estudos que avaliaram desfechos em longo prazo foram coortes de pacientes sem controles. Apesar de grande variação na definição dos desfechos e metodologia entre os estudos, após ajuste para heterogenidade, a taxa de controle de crise após a cirurgia ressectiva de lobo temporal foi similar as relatadas em estudos controlados com curto seguimento.
- Em 2004 Tonini et al⁷ realizaram uma revisão sistemática para aferir os desfechos da cirurgia da epilepsia e identificar os fatores que melhor se correlacionam com o desfecho de controle de crises. Uma busca sistemática

de estudos publicados desde 1984 até 2001 foi realizada. Foram incluídos estudos com população e desenho bem definidos, amostra maior de 30 pacientes, ressonância nuclear magnética realizada em pelo menos 90% dos casos, duração de seguimento de pelo menos um ano e remissão das crises como desfecho pós-operatório. Nos 47 artigos observacionais incluídos os fatores associados com melhor prognóstico em termos de remissão de crises no pós-operatório foram: história passada de crise de origem febril (OR 0,48, IC 95% 0,27-0,83), esclerose temporal mesial (OR 0,47; IC 95% 0,35-0,64), tumores (OR 0,58; IC 95% 0,42-0,80), ressonância nuclear magnética anormal (OR 0,44; IC 95% 0,29-0,65), ressecção cirúrgica extensa (OR 0,24; IC 95% 0,16-0,36). Infecção do sistema nervoso central, lesões vasculares, lado da ressecção não estiveram associados com remissão das crises no pós-operatório.

Comentário: Os estudos incluídos apresentavam limitações metodológicas e eram heterogêneos, o que restringe a valorização de seus resultados.

- Em 2003 a Academia Americana de Neurologia⁸, a Sociedade Americana de Epilepsia e a Associação Americana de Cirurgiões Neurológicos publicaram uma revisão sistemática da literatura desde 1990 para determinar a efetividade das ressecções do lobo temporal anteromesial e mesocortical localizada para o tratamento de crises parciais complexas. Identificaram um ECR classe I (Wiebe et al, 2001) em que 58% dos indivíduos randomizados para receber avaliação cirúrgica (64% dos que realmente foram tratados com cirurgia) estiveram livres de crises com repercussão ao final de um ano comparado com 8% no grupo randomizado para tratamento clínico continuado. Houve melhora significativa nos escores de qualidade de vida ao final de um ano, e o procedimento cirúrgico não se associou com aumento de mortalidade ou morbidade. Vinte e quatro estudos de classe IV (séries de casos) abordando ressecções de lobo temporal chegaram a resultados muito semelhantes. Em termos de ressecções neocorticais localizadas foram identificados estudos de classe IV com resultados semelhantes e não foram localizados estudos com melhor delineamento.
- Em fevereiro de 2009 Dieter Schmidt e Knut Staven⁹ publicam uma revisão sistemática baseada em estudos controlados avaliando o desfecho clínico quanto

ao controle de crises de pacientes com epilepsia de lobo temporal fármaco-resistente submetidos a tratamento cirúrgico e pacientes submetidos a tratamento clínico. Foi realizada busca sistemática de estudos publicados entre 1947 a 2007. Os critérios para inclusão dos estudos eram: estudos com mais de 20 pacientes de qualquer idade, com grupo controle e grupo submetido a ressecção cirúrgica temporal, seguimento médio ≥ 1 ano após a cirurgia, demonstração quantitativa de crises com ou sem uso de drogas anti-epilépticas, descrição do tipo de cirurgia e do número de pacientes submetidos a intervenção cirúrgica ou de tratamento clínico. Dos 155 artigos revisados 29 artigos atingiram os critérios de elegibilidade, sendo que 9 destes foram excluídos devido a publicações duplicadas, restando um total de 20 artigos para formação da base de dados. Os resultados mostram que de um total de 2.734 pacientes com epilepsia temporal fármaco-resistente 1621 foram submetidos a cirurgia e destes 719 (44%) ficaram livres de crises no pós-operatório. Dos 1.113 controles não operados 139 (12%) ficaram livres de crises em uso de tratamento clínico (RR 4.26 ; IC 95% 3.03-5.98) com uma diferença de risco de 42% (IC 95% 32-51%). Em relação ao pequeno número de estudos avaliando a descontinuação do uso de drogas anti-epilépticas, demonstrou-se que pacientes submetidos a cirurgia da epilepsia foram 4 vezes mais aptos a descontinuar a medicação anti-epiléptica em relação aos não-operados RR 4.67 (IC 95% 2.18-10.01).

5.2 Ensaio Clínico Randomizado

- Em 2001 Wiebe et al¹⁰ publicaram no *New England Journal of Medicine* o primeiro ECR sobre a cirurgia da epilepsia. Oitenta pacientes com epilepsia do lobo temporal foram randomicamente designados para receber cirurgia (40 pacientes) ou drogas anti-epilépticas com seguimento de um ano (40 pacientes). Os pacientes potencialmente candidatos a cirurgia eram aqueles com quadro pobremente controlado com tratamento clínico. Para serem elegíveis os pacientes tinham que ter ao menos 16 anos e ter crises com semiologia do lobo temporal há pelo menos um ano. As crises tinham de ser ao menos mensais no último ano apesar do uso de duas ou mais drogas anti-epilépticas, incluindo fenitoína, carbamazepina ou ácido valpróico. Foram excluídos pacientes com lesões cerebrais que necessitavam de cirurgia de urgência e aqueles com doença neurológica progressiva, psicose ativa, crises não-epilépticas psicogênicas, escala de QI menor que 70, cirurgia de epilepsia prévia, presença de descargas focais extra-temporais ou ressonância nuclear magnética com lesões extra-temporais potencialmente responsáveis pelas crises ou lesões epileptogênicas bilaterais e igualmente severas no lobo temporal. Os desfechos foram avaliados por epileptologistas cegados para o tipo de tratamento. O desfecho primordial foi ausência de crises que interferissem na consciência (crises parciais complexas ou generalizadas) e os desfechos secundários foram a frequência e severidade das crises, qualidade de vida, incapacidade e morte. Os dados foram avaliados por intenção de tratar. Após um ano de seguimento, a proporção de pacientes livres de crises que prejudiquem a consciência foi de 58% nos pacientes do grupo cirúrgico e 8% nos pacientes com tratamento clínico ($P < 0,001$). A proporção de pacientes livre de qualquer tipo de crise foi 38% no grupo cirúrgico versus 3% no grupo do tratamento clínico. Apenas 2 pacientes teriam de ser submetidos a cirurgia para que um paciente fique livre de crises que prejudiquem a consciência em um ano e 3 pacientes deveriam ser submetidos a cirurgia para que um paciente adicional fique livre de qualquer tipo de crise por um ano. Os pacientes do grupo cirúrgico apresentaram melhor qualidade de vida quando

comparado aos pacientes do grupo do tratamento clínico (média no escore global de qualidade de vida de 73,8 versus 64,3; $P < 0,001$). Quatro pacientes (10 %) apresentaram efeitos adversos relacionados à cirurgia e houve um caso de morte entre os pacientes do grupo do tratamento clínico.

6. Benefícios esperados

- Maior controle de crises em pacientes tratados com cirurgia (ressecção de lobo temporal) quando comparado com tratamento clínico em seguimento de um ano (1 ECR¹⁰)
- Melhora nos escores de qualidade de vida entre pacientes tratados com cirurgia (ressecção de lobo temporal) comparados com tratamento clínico (1 ECR¹⁰);
- Resultados sobre mortalidade em longo prazo inconclusivos: 1 revisão sistemática de estudos observacionais identificando ausência de diferença em termos de mortalidade em longo prazo entre tratamento clínico e cirúrgico em dois estudos controlados, e um estudo revelando diminuição da mortalidade entre pacientes cirúrgicos (1 revisão sistemática de estudos observacionais⁵).
- Ausência de estudos metodologicamente adequados que avaliem outras técnicas de cirurgia, além da ressecção de lobo temporal.
- Ausência de estudos metodologicamente adequados que avaliem a eficácia e segurança da cirurgia da epilepsia em longo prazo (mais de um ano de seguimento).

7. Interpretação e Recomendações

1. O tratamento cirúrgico para epilepsia de lobo temporal em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso* demonstrou ser mais efetivo no controle de crises do que o tratamento clínico, após um ano de seguimento, implicando em melhora na qualidade de vida.

Grau de Evidência B

A recomendação acima está embasada nos resultados de um ensaio clínico randomizado de boa qualidade metodológica.

2. As evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do tratamento cirúrgico da epilepsia em longo prazo (maior de um ano) são oriundos de estudos observacionais com limitações metodológicas.

3. Estudos observacionais comparados não demonstraram aumento de mortalidade entre pacientes submetidos à cirurgia para epilepsia.

Grau de Evidência B

Essa consideração se refere aos achados de dois estudos observacionais comparados que não encontraram diferença em termos de mortalidade entre pacientes tratados com cirurgia comparados aos submetidos a tratamento clínico, e um estudo demonstrando redução na mortalidade entre os pacientes tratados com cirurgia.

4. Não há evidências científicas até o momento com qualidade metodológica adequada que avaliem o uso das demais técnicas cirúrgicas para epilepsia.

* Pacientes com crises epiléticas com pobre controle medicamentoso há pelo menos um ano, com crises mensais apesar do uso de duas ou mais drogas anti-epiléticas em doses adequadas, incluindo fenitoína, carbamazepina ou ácido valpróico.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Schachter SC. Overview of the management of epilepsy in adults. Uptodate online, outubro de 2008.
2. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7(4):340-352.
3. Schachter SC. Surgical therapy of epilepsy in adults. Uptodate online, outubro de 2008.
4. National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004, Clinical Guideline 20.
5. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007, 130: 334–345.
6. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005, 128: 1188–1198.
7. Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano L, Newton RW, Tetto A, Vitelli E, Vitezich D, Wiebe S. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Research* 2004; 62:75–87.
8. Engel J, Wiebe S, French J, Sperling M., Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahn C, Westbrook E, Enos B. 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. *Neurology* 2003;60:538-5
9. Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia*. 2009 Feb 21
10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.