

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**Comparação da eficácia e tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos:
revisão sistemática com meta-análises**

Marília Silveira de Almeida Campos

Porto Alegre

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**Comparação da eficácia e tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos:
revisão sistemática com meta-análises**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
**Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica** para obtenção do Título de Mestre
em Assistência Farmacêutica.

Orientada: Marília Silveira de Almeida Campos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Porto Alegre

2017

FICHA DE APROVAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em Nível de Mestrado Acadêmico, aprovada em 09 de fevereiro de 2017 pela Banca Examinadora constituída por:

Profº Drº Altacílio Aparecido Nunes,

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Profº Drº Tonicarlo Rodrigues Velasco,

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Profº Drº Veriano Alexandre Junior,

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

CIP - Catalogação na Publicação

Campos, Marília Silveira de Almeida
Comparação da eficácia e tolerabilidade dos
fármacos antiepilépticos: revisão sistemática com
meta-análises / Marília Silveira de Almeida Campos. --
2017.
155 f.

Orientador: Leonardo Régis Leira Pereira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Anticonvulsivantes. 2. Epilepsia. 3. Revisão
Sistemática. 4. Meta-análise. 5. Teorema de Bayes.
I. Pereira, Leonardo Régis Leira, orient. II. Título.

Dedicatória

A Deus que não me deixou só e sempre me orientou para as melhores escolhas. “Tudo coopera para o bem daqueles que amam a Deus”!

Aos meus pais, que são a luz da minha vida, pelos sacrifícios realizados e pelo amor sobre mim derramado.

Aos meus irmãos que fazem a minha jornada mais colorida.

Ao meu marido por acreditar em mim mesmo quando eu mesma não acreditava e por renovar minhas energias diariamente com seu carinho.

Sem vocês eu nada seria!

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica.

Ao Professor Leonardo pela orientação para a realização deste trabalho. Professor, agradeço por me conceder esta oportunidade e por poder contar com sua contribuição. Obrigada por tudo!

Aos amigos do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF). Em especial agradeço a Ana Maria, Fabiana, Helen, Lorena, Manuela e Michelly pela amizade, companheirismo e por contribuírem com minha formação profissional e pessoal. Meninas, vocês estarão sempre em meu coração!

A Lorena, Manuela e Fabiana também pela colaboração na seleção e coleta de dados. Amigas, vocês tornaram este trabalho possível, obrigada!

Obrigada a todos os professores que fizeram parte da minha jornada acadêmica. Cada um plantou uma semente em meu coração e ao conhecimento, podem ter certeza que cada um de vocês tem um lugar especial em minhas lembranças!

Aos meus pais amados, João e Maria Alice, que mesmo em meio às dificuldades do caminho sempre me apoiaram e fortaleceram com muito amor. Agradeço especialmente à eles pela família e pelos valores morais que sempre presaram. Queridos, vocês são o alicerce da minha vida, meus amigos verdadeiros, minha fonte de inspiração. Amo vocês. Obrigada por tudo!

Aos meus irmãos, Danilo e Juliana, meus presentes de Deus! Estão sempre ao meu lado me apoiando pacientemente. Peço desculpas pelos momentos em que não pude estar presente por estar muito ocupada. Amo vocês. Obrigada pelo amor e carinho!

Aos meus avós, Alfredo e Neusa, e a titia Elcy, que auxiliaram meus pais em minha educação e estiveram sempre presente. Vocês são muito especiais. Amo vocês!

Ao meu marido, Paulo, pelo apoio com a produção das figuras e, principalmente, pela paciência em todos os momentos de estresse, pelo amor e apoio incondicional. Amo você!

A minha cachorrinha Meg, pelo companheirismo durante todas as noites de trabalho, ficando sempre ao meu lado, mesmo sem poder brincar comigo.

Obrigada a todos, tenham certeza que a realização deste trabalho só foi possível pela colaboração direta ou indireta de cada um de vocês!

"Todo jardim começa com um sonho de amor.

Antes que qualquer árvore seja plantada

ou qualquer lago seja construído,

é preciso que as árvores e os lagos

tenham nascido dentro da alma.

Quem não tem jardins por dentro,

não planta jardins por fora

e nem passeia por eles..."

Rubem Alves

RESUMO

OBJETIVO: Comparar a eficácia e a tolerabilidade dos fármacos antiepiléticos (FAE) no tratamento em monoterapia de pacientes com epilepsia focal ou generalizada. **MÉTODOS:** Uma revisão sistemática foi realizada por meio da busca nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane Register of Controlled Trials. Foram incluídos os ensaios clínicos controlados com pacientes com epilepsia, em tratamento com FAE, via oral, em monoterapia, e que avaliaram o número de pacientes que atingiram a remissão das crises epiléticas, que interromperam o tratamento devido à ineficácia terapêutica ou à ocorrência de reações adversas (RAM) intoleráveis. Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos foram realizadas por meio do modelo bayesiano de efeitos randômicos que permitiu o cálculo do *Odds Ratio* meta-analítico para os FAE estudados. Também foi realizado um ranqueamento da probabilidade de cada FAE ser a melhor opção em eficácia e tolerabilidade. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** A busca identificou 18874 publicações, no entanto apenas 71 estudos foram selecionados, compreendendo 17555 pacientes com epilepsia. Vinte e nove estudos apresentaram os desfechos de eficácia no tratamento de crises focais, 19 em crises generalizadas e 58 apresentaram dados de tolerabilidade. Nesses estudos, 15 FAE foram avaliados. No tratamento das crises focais, os FAE de nova geração levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), oxcarbazepina, sultiame e topiramato (TPM) demonstraram possuir eficácia equivalente à carbamazepina (CBZ), clobazam e valproato (VPA). No entanto, a CBZ apresentou o pior perfil de tolerabilidade devido à grande probabilidade do paciente abandonar o tratamento devido à RAM intoleráveis. Quanto ao tratamento das crises generalizadas, a LTG, LEV e TPM são tão eficazes quanto o VPA para o tratamento de crises generalizadas tônico-clônicas, tônicas e clônicas. O VPA e a etosuximida constituem as melhores opções para o tratamento de crises de ausências, enquanto que a LTG mostrou-se menos eficaz. Para o tratamento de crises mioclônicas e espasmos infantis mais ensaios clínicos randomizados são necessários para fornecer boas evidências que possam guiar a decisão clínica dos profissionais de saúde. Dentre os FAE com perfil de eficácia adequado, a LTG destacou-se pela menor probabilidade de manifestar RAM intoleráveis.

Palavras-chave: Anticonvulsivantes; Epilepsia; Revisão Sistemática; Meta-análise; Teorema de Bayes.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare the efficacy and tolerability of the antiepileptic drugs (AED) in monotherapy of patients with focal or generalized epilepsy. **METHODS:** A systematic review was in the Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science and Cochrane Register of Controlled Trials databases. We included randomized clinical trials of patients with epilepsy treated with oral monotherapy AED, which evaluated number of patients becoming seizure free at the maintenance treatment period; number of patients which withdrawals from the study because of therapeutic inefficacy and number of patients which withdrawals from the study because of intolerable adverse reaction. Network meta-analyses were performed using Bayesian random effects model. We also carried out a ranking of the probability of each AED be the best option in the efficacy and tolerability outcomes. Sensitivity analyses were conducted in order to check the robustness of the results. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** The research identified 18,874 publications, but only 71 studies were selected, comprising 17555 patients with epilepsy. Twenty-nine trials showed the efficacy outcomes in the treatment of focal seizures, 19 in generalized seizures and 58 showed tolerability data. In the treatment of focal seizures, levetiracetam (LEV), lamotrigine (LTG), oxcarbazepine, sultiame and topiramate (TPM) have demonstrated equivalent efficacy to carbamazepine (CBZ), clobazam and valproate (VPA). LTG, LEV and TPM are as effective as the VPA for the treatment of generalized tonic-clonic, tonic and clonic seizures. VPA and ethosuximide are the best options for the treatment of absence seizures, whereas LTG was less effective. For the treatment of myoclonic seizures and infantile spasms, more randomized clinical trials are needed to provide good evidence to guide the clinical decision of health professionals. Among the AED with adequate efficacy profile, LTG stands out as the AED with the best tolerability profile, suggesting it may be the best option for the treatment of patients with epilepsy.

Keywords: Anticonvulsants; Epilepsy; Systematic review; meta-analysis, Bayes Theorem.

SUMÁRIO

RESUMO I

ABSTRACT	1
1 INTRODUÇÃO	2
1.1 EPILEPSIA	2
1.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA EPILEPSIA	4
1.3 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	10
1.4 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	11
1.5 JUSTIFICATIVA.....	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 MÉTODOS.....	21
3.1 Análise dos Dados.....	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1 Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos	27
4.2 Análises de Sensibilidade.....	30
4.3 Eficácia dos FAE no tratamento de crises focais	31
4.4 Eficácia dos FAE no tratamento de crises generalizadas.....	42
4.4.1 Crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas	43
4.4.2 Crises de ausência	50
4.4.3 Crises mioclônicas	53
4.5 Espasmos infantis.....	53
4.6 Tolerabilidade dos FAE	54
4.7 Considerações Finais.....	65
5 CONCLUSÕES	70
6 DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE CONFLITOS DE INTERESSES.....	72
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
8 APÊNDICES	87
9 ANEXO : FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	151

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epilepsia

A epilepsia é a doença neurológica grave mais comum em adultos, afetando cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo (NGUGI et al., 2010). As implicações da epilepsia ultrapassam as crises recorrentes e abrangem dificuldades cognitivas, psicológicas e sociais, distúrbios de humor e diminuição na qualidade de vida (RUGG-GUNN; SANDER, 2012). Além disso, pacientes com epilepsia possuem maior risco de morbidades, e a mortalidade desses pacientes é duas a três vezes maior do que a da população em geral, devido à acidentes, suicídio, pneumonias, *status epilepticus* (duração da crise por mais de 30 minutos) e morte súbita inesperada (LHATOO et al., 2001).

A epilepsia é definida como qualquer uma das seguintes condições (FISHER, 2014):

- Pelo menos duas crises não provocadas ocorridas em intervalos superiores a 24 horas;
- Uma crise não provocada com probabilidade de novas crises semelhantes (com risco de recorrência geral de pelo menos 60%);
- O diagnóstico de síndrome epiléptica.

As crises epiléticas são manifestações clínicas súbitas e transitórias, resultantes da atividade elétrica excessiva, sincronização anormal e inibição inadequada dos neurônios, geralmente causada por alterações estruturais ou bioquímicas (FISHER et al., 2005; INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1981).

Para a compreensão e tratamento adequado da epilepsia, as crises epiléticas foram classificadas oficialmente pela *International League Against Epilepsy* (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989) em focais e generalizadas, baseando-se nos sinais e sintomas, evolução clínica e resultados do eletroencefalograma (Tabela 1). As crises focais (ou parciais) são caracterizadas pela localização do início da descarga neuronal em um dos hemisférios cerebrais, independente da evolução com o envolvimento dos dois hemisférios (crises focais secundariamente generalizadas). Durante as crises focais, a consciência pode ser conservada (crise focal simples) ou comprometida (crise focal complexa), e as manifestações clínicas variam entre motoras, sensoriais, autonômicas ou psíquicas, dependendo da região do hemisfério envolvida (GUYTON; HALL, 2006).

Nas crises generalizadas, as descargas neuronais ocorrem simetricamente em ambos os hemisférios com perda da consciência. Dentre as subclassificações, as crises de ausências atípicas diferenciam-se das típicas pela mudança pronunciada no tônus corporal com início e fim súbitos; as mioclônicas são caracterizadas por manifestações musculares repentinas e abruptas (como choques); as clônicas consistem em abalos assimétricos e irregulares; as crises tônicas configuram-se pela contração da musculatura sem a fase clônica; tônico-clônicas (também conhecidas como “convulsões”) são caracterizadas por hipertonia da musculatura alternada com movimentos clônicos; e as crises atônicas manifestam-se por perda do tônus muscular e queda (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010).

As crises não classificadas dizem respeito àquelas que não estão em conformidade com as classificações anteriores por diferentes razões, são elas, os sintomas clínicos e padrões eletroencefalográficos (BALDONI et al., 2013).

Tabela 1. Classificação das Crises Epilépticas da *International League Against Epilepsy* (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989).

<i>Tipos de Crises</i>	
Crises Focais	Crises Focais Simples
	Crises Focais Complexas
	Crises Focais secundariamente generalizadas
Crises Generalizadas	Crises de Ausência Atípicas
	Típicas
	Crises Mioclônicas
	Crises Clônicas
	Crises Tônicas
	Crises Tônico-Clônicas
Crises Atônicas	
Crises Não Classificáveis	

Essa classificação está em discussão, e desde 2010 a ILAE vem publicando novas propostas de definição e classificação dos tipos de crises e etiologia, principalmente, com a finalidade de adequar a prática clínica aos avanços em neurociências (BERG et al., 2010; SCHEFFER et al., 2013). Dentre as principais alterações sugeridas, destaca-se:

- o termo "parcial" deixa de ser sinônimo de "focal";

- a substituição dos termos "parcial simples", "parcial complexa" e "secundariamente generalizada" por "sem comprometimento da consciência", "com comprometimento da consciência" e "evoluindo para uma crise bilateral", respectivamente;

- nova classificação da etiologia: genética, estrutural/metabólica, imunológica, infecciosa, ou desconhecida.

No entanto, a classificação de 1989 ainda é utilizada pelas comunidades médicas e científicas, inclusive nas pesquisas publicadas até o momento, motivo pelo qual foi adotada neste trabalho.

O diagnóstico de epilepsia é clínico, muitas vezes baseado na descrição da crise pelo paciente e/ou cuidador. Exames de eletroencefalograma e ressonância magnética são usados para confirmar a suspeita clínica e quando há atividade elétrica anormal, auxilia na classificação do tipo de crise e síndrome epiléptica (OGUNI, 2004).

1.2 Tratamento Farmacológico da Epilepsia

A farmacoterapia é a base do tratamento para a maioria dos pacientes com epilepsia, no entanto, nenhum medicamento modifica o curso da doença (CHONG; BAZIL, 2010). Ao contrário de outras classes terapêuticas, os fármacos antiepiléticos (FAE) não são classificados em categorias de acordo com seus respectivos mecanismos de ação, porque, em muitos casos, suas ações não são completamente compreendidas a nível molecular (PERUCCA, 2005), e a maioria deles tem mais de um mecanismo de ação (Tabela 2) (BEGHI; PERUCCA, 1995; MELDRUM, 1996).

O manejo da farmacoterapia pode não ser simples devido ao alto potencial de interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas (inclusive entre FAE), ao intervalo terapêutico estreito de muitos FAE e às reações adversas aos medicamentos (RAM). Os perfis de tolerabilidade dos FAE diferem-se substancialmente, e a probabilidade de ocorrência de RAM representa um aspecto importante na escolha do medicamento a ser prescrito aos pacientes com epilepsia. Sendo assim, muitas vezes, atingir um dos principais objetivos do manejo da epilepsia, controlar as crises minimizando a toxicidade do FAE, constitui um grande desafio para o prescritor (PERUCCA et al., 2000).

Como regra geral, o tratamento da epilepsia deve ser iniciado com um único fármaco (monoterapia), pois a politerapia apresenta vantagens modestas em termos de controle de

crises, e aumenta o risco de ocorrência de RAM e interações medicamentosas, contribuindo para a não adesão do paciente ao tratamento (PERUCCA et al., 2000; SIRVEN et al., 2012).

Tabela 2. Principais mecanismos de ação dos fármacos antiepiléticos.

FAE	Bloqueio canal de sódio – voltagem dependente	Aumento de níveis de GABA	Potenciação de respostas mediadas por GABA_A	Facilitação direta do influxo de cloreto	Bloqueio dos canais de cálcio	Antagonismo do glutamato (ligação ao receptor)	Ligação à proteína SV2A	Outros Mecanismos
<i>Primeira Geração</i>								
benzodiazepínicos	-	-	++	-	-	-	-	-
carbamazepina	++	?	-	-	+ (tipo L)	+ (NMDA)	-	+
etosuximida	-	-	-	-	++ (tipo T)	-	-	-
fenobarbital	-	+	+	++	?	-	-	+
fenitoína	++	-	-	-	?	-	-	+
ácido valpróico e derivados	?	+	?	-	+ (tipo T)	-	-	++
<i>Segunda Geração</i>								
felbamato	++	+	+	-	+ (tipo L)	+ (NMDA)	-	+
gabapentina	?	?	-	-	++ (tipo N, P/Q)	-	-	?
lamotrigina	++	+	-	-	++ (tipo N, P/Q,R, T)	+ (NMDA)	-	+
levetiracetam	-	?	+	-	+ (tipo N)	-	++	-

continuação

FAE	Bloqueio canal de sódio – voltagem dependente	Aumento de níveis de GABA	Potenciação de respostas mediadas por GABA _A	Facilitação direta do influxo de cloreto	Bloqueio dos canais de cálcio	Antagonismo do glutamato (ligação ao receptor)	Ligação à proteína SV2A	Outros Mecanismos
oxcarbazepina	++	?	-	-	+ (tipo N, P)	+ (NMDA)	-	+
pregabalina	-	-	-	-	++ (tipo N, P/Q)	-	-	-
tiagabina	-	++	-	-	-	-	-	-
topiramato	++	+	+	-	+ (tipo L)	+ (AMPA)	-	+
vigabatrina	-	++	-	-	-	-	-	-
zonisamida	++	?	-	-	++ (tipo N, P, T)	-	-	+
<i>Terceira Geração</i>								
eslicarbazepina	++	-	-	-	-	-	-	-
lacosamida	+	-	-	-	-	-	-	++
rufinamida	++	-	-	-	-	-	-	-
estiripentol	-	++	+	-	-	-	-	-

conclusão

FAE	Bloqueio canal de sódio – voltagem dependente	Aumento de níveis de GABA	Potenciação de respostas mediadas por GABA_A	Facilitação direta do influxo de cloreto	Bloqueio dos canais de cálcio	Antagonismo do glutamato (ligação ao receptor)	Ligação à proteína SV2A	Outros Mecanismos
retigabina	-	+	+	-	-	-	-	++ (K)
perampenel	-	-	-	-	-	++ (AMPA)	-	-
brivaracetam	+	-	+	-	+	-	++	+

++: ação primária, +: ação secundária, -: ação não descrita, ?: evidências controversas

AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico. FAE: fármacos antiepilépticos. GABA: ácido gama-aminobutírico. NMDA: N-metil D-Aspartato.

Adaptado de LUSZCZKI (2009); PERUCCA (2005); SHORVON, PERUCCA e ENGEL (2010).

A escolha adequada do FAE é fundamental para o sucesso da terapia, tendo em vista que cerca de 50% dos pacientes com epilepsia tornam-se livres de crises com a monoterapia inicial, e entre os demais pacientes, 11% entrarão em remissão com a segunda opção de tratamento (KWAN; BRODIE, 2000), explicitando que a probabilidade de remissão das crises epiléticas diminui significativamente com cada falha do tratamento.

Nas últimas décadas, um grande número de novos FAE foram introduzidos na prática clínica (Figura 1), e embora isso possa complicar o processo de escolha do fármaco inicial, também pode oferecer melhores opções para a individualização do tratamento, tendo em vista que os FAE diferem-se em termos de propriedades farmacológicas, espectro de eficácia, perfil de RAM e interações medicamentosas. A escolha do FAE adequado deve levar em consideração sua efetividade, o tipo de crise a ser tratada e a idade do paciente com epilepsia (MATTSON, 1998).

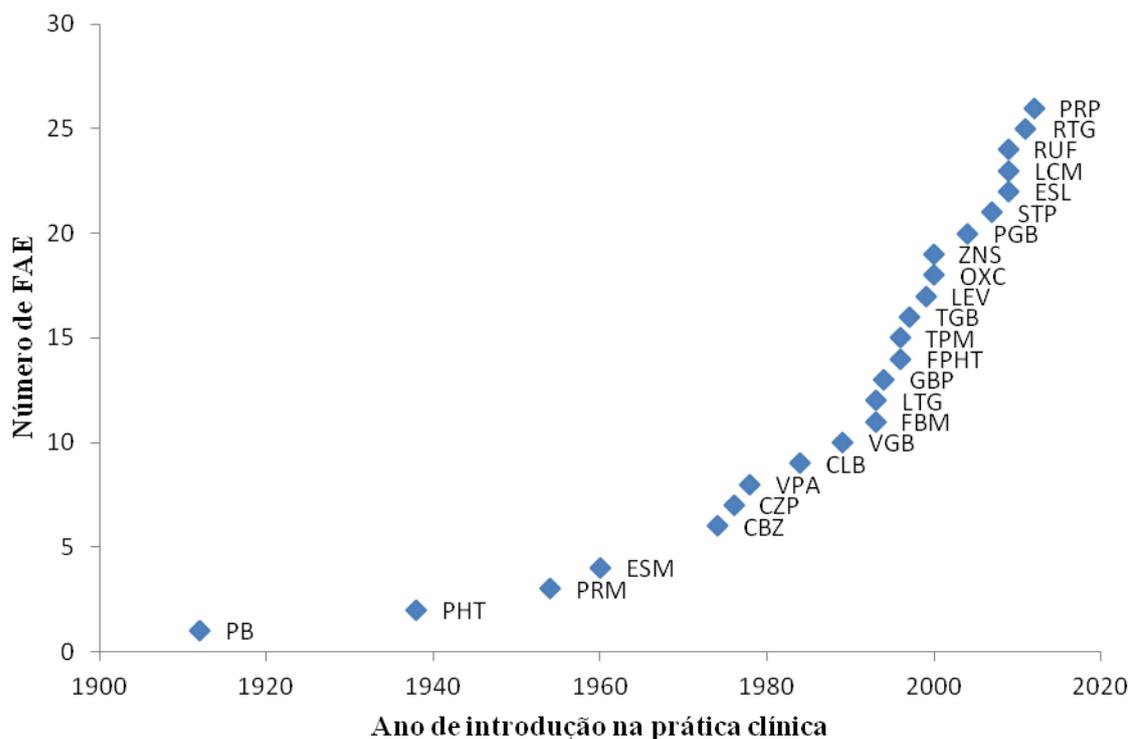


Figura 1. Evolução temporal da introdução dos fármacos antiepiléticos na prática clínica.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, CZP: clonazepam, ESL: eslicarbazepina, ESM: etosuximida, FAE: fármacos antiepiléticos, FBM: felbamato, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, FPHT: fosfofenitoína, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, PRP: perampanel, RTG: retigabina, RUF: rufinamida, STP: estiripentol, TGB: tiagabina, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato, ZNS: zonisamida.

Adaptado de PATSALOS (2004); SHORVON (2005).

1.3 Saúde Baseada em Evidências

O termo “baseado em evidência” diz respeito ao uso explícito e sensato da melhor evidência disponível na tomada de decisão sobre o cuidado à pacientes, acrescida da experiência do profissional e das preferências do paciente (SACKETT et al., 2000). A Saúde Baseada em Evidências é o movimento originado no Canadá, na Universidade McMaster, no início dos anos 1980, que surgiu, inicialmente na medicina, como uma resposta às polêmicas sobre novas opções de tratamentos que nem sempre correspondiam às expectativas criadas (DRUMMOND, 1998). Desde então este movimento mundial reúne esforços para garantir a qualidade dos cuidados em saúde, reduzir o uso de intervenções desnecessárias, ineficazes ou prejudiciais.

A Saúde Baseada em Evidências é uma abordagem que utiliza a Epidemiologia Clínica, Estatística, a Metodologia Científica, a Informática e os Sistemas de Informação como ferramenta para compor as evidências científicas de qualidade, que por sua vez irão subsidiar as tomadas de decisões na prática clínica, considerando a segurança nas intervenções e a ética das ações. A Saúde Baseada em Evidências pode ser considerada a ciência de avaliar e reduzir a incerteza na tomada de decisão em saúde (NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1998).

Neste contexto, as evidências científicas são classificadas em níveis hierárquicos (Figura 2), sendo as de maior credibilidade (nível 1) aquelas advindas de revisões sistemáticas que sintetizam resultados de ensaios clínicos randomizados, e as evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados. Os ensaios clínicos randomizados (estudos experimentais com grupos paralelos) são adequados para a avaliação da eficácia e segurança de intervenções, como por exemplo medicamentos, mas estes devem ser metodologicamente adequados a fim de fornecer evidências confiáveis e minimizar a ocorrência de viés, aproximando os desfechos da pesquisa do efeito verdadeiro a ser esperado pela intervenção (HIGGINS; THOMPSON, 2011). No nível 2 e 3 situam-se as evidências originadas de estudos observacionais, que são ferramentas úteis para a análise de frequência, incidência e fatores de risco (FRANCO; PASSOS, 2011).

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

Figura 2. Níveis de Evidência Científica segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (Fonte: PHILLIPS et al., 2009).

1.4 Revisão Sistemática e Meta-análise

A revisão sistemática é um modelo de pesquisa planejado para responder questões específicas por meio da sumarização de estudos primários (ANTMAN, 1992; OXMAN, 1993). Para garantir a qualidade da revisão sistemática, evitando a ocorrência de erros sistemáticos (vieses), o método da revisão sistemática deve ser explícito e reprodutível, que,

de forma geral, pode ser dividida nas seguintes etapas (ATALLAH, 1996; CASTRO, 1998; HIGGINS; THOMPSON, 2011; MULROW, 1994):

- Formulação da pergunta a ser respondida - uma pergunta bem formulada é fundamental para a elaboração do método da pesquisa, onde são definidos os pacientes/doença e as intervenções que serão analisadas (CASTRO, 1998; HIGGINS; THOMPSON, 2011).

- Localização e seleção dos estudos - para identificar os estudos relevantes várias bases de dados eletrônicas podem ser utilizadas, além disso, pode ser necessário verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes e solicitar estudos de especialistas. Cada estudo identificado deve ser analisado quanto ao atendimento dos critérios de inclusão pré-especificado com base na pergunta da pesquisa (HIGGINS; THOMPSON, 2011; MULROW, 1994).

- Avaliação crítica dos estudos - na revisão sistemática, as informações devem ser criticamente avaliadas para determinar a validade interna dos estudos selecionados (qualidade metodológica) e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em erros sistemáticos, permitindo generalizar os achados descritos (ATALLAH, 1996; HIGGINS; THOMPSON, 2011).

Muitas ferramentas foram propostas para avaliar a qualidade de estudos incluídos na revisão sistemática e a maioria dessas escalas utiliza componentes de qualidade que são marcados e combinados para fornecer uma pontuação sumária. A exemplo cita-se as escalas descritas por Jadad (JADAD, 1996), Delphi (VERHAGEN, 1998) e a de Maastricht (VET, 1997).

No entanto, a colaboração Cochrane não recomenda o uso dessas ferramentas para avaliar o risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pois julga que este método é limitado. Tendo em vista que muitas avaliações podem ser subjetivas, a colaboração Cochrane desenvolveu um instrumento que auxilia a avaliação baseada em domínios, permitindo classificá-los em alto risco de viés, baixo risco de viés ou risco de viés incerto. As avaliações críticas são feitas separadamente para diferentes domínios (HIGGINS, THOMPSON, 2011):

- Viés de Seleção: visa avaliar a geração da sequência aleatória. O método utilizado nesse processo deve permitir a formação de grupos comparáveis e ocultar a alocação dos sujeitos da pesquisas, impossibilitando a previsão da alocação dos mesmos antes ou durante o recrutamento dos participantes.

- Viés de performance: o cegamento de participantes e profissionais deve impossibilitar a revelação sobre qual intervenção foi dada ao participante.
- Viés de detecção: o cegamento dos avaliadores dos desfechos deve fornecer informações se o mesmo foi efetivo, impedindo que os avaliadores conheçam a intervenção fornecida a cada participante.
- Viés de atrito: diz respeito ao relato incompleto dos desfechos. Cada estudo deve descrever se os dados estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise, se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões.
- Viés de relato de desfecho seletivo: importante que os ensaios clínicos randomizados relatem os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.
- Outros vieses: presença de outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta.

- Coleta de dados - todas as variáveis estudadas devem ser resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Os dados categóricos, definidos como dicotômicos ou binários, poderão ser transformados em *Odds Ratio* (OR), risco relativo (RR), diferença de risco, número necessário para tratar, entre outros. Dentre estas medidas de efeito do tratamento, OR e RR são as mais empregadas, provendo uma estimativa da eficácia relativa entre as intervenções (FRANCO; PASSOS, 2011). O valor do OR ou RR reflete o efeito da relação apresentada entre as variáveis analisadas, sendo um valor igual a 1 indicativo de igualdade de efeitos entre as intervenções estudadas (ATALLAH; CASTRO, 1998).

- Análise e interpretação dos dados - os estudos são agrupados e métodos estatísticos (meta-análises) podem, ou não, ser usados para combinar, analisar e sintetizar os resultados dos estudos incluídos em medidas-resumo (HIGGINS; THOMPSON, 2011; MULROW, 1994; ATALLAH, 1996).

As meta-análises são modelos estatísticos que combinam resultados quantitativos de estudos primários relevantes previamente incluídos em uma revisão sistemática. A meta-análise auxilia na resposta à pergunta da pesquisa, pois permite sintetizar as evidências e pode aumentar o poder estatístico dos resultados, produzindo uma estimativa meta-analítica mais precisa da magnitude dos efeitos de uma tecnologia (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SÁNCHEZ, 2002).

As meta-análises tiveram origem na astronomia, no século XVII, mas o termo *meta-analysis* apareceu pela primeira vez em 1976, em um artigo de psicologia (EGGER; SMITH, 1997). O estatístico Karl Pearson, no século XX, foi provavelmente o primeiro pesquisador a utilizar meta-análises em estudos na área da saúde, quando examinou o efeito preventivo de inoculações contra febre entérica (PEARSON, 1904). Atualmente, a meta-análise é uma ferramenta amplamente aceita e utilizada em várias áreas do conhecimento, como pesquisa social, educação e saúde (MARTINEZ, 2012).

Na meta-análise, a força da evidência de cada estudo não é igual, considerando que eles possuem tamanhos amostrais diferentes. Desta forma, em uma meta-análise a contribuição dos estudos (peso) na determinação de uma medida resumo relaciona-se ao tamanho do estudo e ao número de eventos observados. Assim, o peso é dado pelo inverso da variância estimada para o mesmo (MANTEL, HAENSZEL, 1959; PETITTI, 1994).

Para o cálculo da medida resumo meta-analítica pode-se utilizar duas abordagens: modelo de efeitos fixos ou modelo de efeitos aleatórios. No modelo de efeitos fixos, assume-se que não há variância entre os estudos além daquela atribuída ao acaso. Este modelo pode introduzir grandes vieses se os dados não forem homogêneos. Enquanto que o modelo de efeitos aleatórios, mais frequentemente recomendado, pressupõe que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos, sendo o peso atribuído a cada estudo correspondente ao inverso da sua variância somado ao valor atribuído à heterogeneidade entre os estudos (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; MARTINEZ, 2007).

A meta-análise tradicional é utilizada especificamente na comparação de pares de intervenções. Este método para a estimação de uma medida meta-analítica entre duas intervenções é chamado de método de Mantel-Haenszel (HIGGINS, THOMPSON, 2011; MANTEL, HAENSZEL, 1959).

No entanto, quando é preciso comparar diferentes tecnologias a meta-análise tradicional é insuficiente, porque limita-se a duas intervenções por vez (WELL et al., 2009). Nesse sentido, as meta-análises de comparações diretas e indiretas foram desenvolvidas para sumarizar evidências que envolvem muitas intervenções (CIPRIANE et al., 2013). Estes métodos são mais recentes que o anterior, e são baseados na análise simultânea das evidências direta, ou seja, que advêm de estudos que foram diretamente randomizados, e indireta, as quais são comparações entre estudos que possuem uma intervenção que é um comparador comum (MILLS et al., 2012), seja pela estatística frequentista ou por métodos bayesianos.

Por exemplo, suponhamos que se pretende comparar três tipos de medicamentos: A, B e C e que existem estudos publicados que comparam A e C e estudos que comparam C e B. A

meta-análise tradicional permite obter uma estimativa global por comparação direta dos medicamentos A e C e dos medicamentos B e C mas não dos medicamentos A e B, enquanto que a meta-análise de comparações diretas e indiretas permite a comparação de A e C, a comparação de B e C e também a comparação dos medicamentos A e B (CIPRIANE et al., 2013).

Dentre os modelos estatísticos desenvolvidos para a realização de comparações diretas e indiretas pode-se citar o modelo de Bucher (BUCHER, 1997), de Lumley (LUMLEY, 2002) e o de Lu & Ades (LU; ADES, 2004). O primeiro modelo é adequado para o desenvolvimento de comparações simples, envolvendo apenas três tratamentos. Neste caso, havendo evidências diretas entre A e B e B e C, pode-se estimar a relação entre A e C, utilizando B como comparador comum, por exemplo (BUCHER, 1997).

A técnica desenvolvida por Lumley, um modelo frequentista, permite comparar mais de dois tratamentos de interesse por meio de mais de um comparador comum. Porém, este modelo é restrito a situações em que cada ensaio clínico tem apenas dois grupos sendo comparados (LUMLEY, 2002).

Por meio de métodos bayseanos, o modelo de Lu & Ades (LU; ADES, 2004), denominado Comparação de Múltiplos Tratamentos (*Mixed Treatment Comparison - MTC*) permite a análise simultânea de múltiplas comparações pareadas, independente do número de grupos dos estudos primários, e também permite que seja feito um ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, sendo calculada a probabilidade de cada intervenção ser a melhor em relação às demais, provendo informações muito úteis aos profissionais e gestores de saúde (DIAS et al., 2010; LU; ADES, 2004).

Para que as meta-análises possam ser realizadas os dados dos estudos primários devem ser combináveis (ENGELS et al., 2000). Em outras palavras, as medidas meta-analíticas pressupõem que a variabilidade entre estudos que compõem a meta-análise é devida apenas a flutuações aleatórias, nesta condição os estudos são ditos homogêneos (DIAS et al., 2010; ENGELS et al., 2000; LU; ADES, 2006). Por isso é importante avaliar a existência de heterogeneidade entre os estudos incluídos nas meta-análises e as suas possíveis causas, que pode ser devido à diferenças entre protocolos empregados, variações entre tratamentos ou variabilidades demográficas nas populações em estudo (SONG et al., 2003). A avaliação da heterogeneidade é de grande importância na meta-análise, para garantir a validade dos resultados meta-analíticos (HIGGINS et al., 2008; HIGGINS et al., 2012).

Na meta-análise tradicional, a heterogeneidade é geralmente avaliada pelo teste Q de Cochran (COCHRAN, 1954) ou quantificada pela estatística I^2 (HIGGINS; THOMPSON,

2002). Enquanto que na MTC o conceito da heterogeneidade é transposto para a inconsistência, que reflete as possíveis discrepâncias nas evidências diretas e indiretas para cada efeito médio do tratamento. A inconsistência pode ser estimada pelo modelo *node-splitting* que é empregado com frequência devido à sua aplicação às redes de qualquer tamanho e nível de complexidade. Por meio deste método, a consistência entre comparações diretas e indiretas é avaliada para cada nó definido na rede formada pelas comparações (CIPRIANE et al., 2013; LU; ADES, 2006).

As análises de sensibilidades devem ser realizadas para verificar a robustez dos resultados obtidos e podem ser conduzidas das seguintes formas: pela reanálise dos resultados com alterações nos critérios de inclusão (tipos de participantes, intervenções, medidas de desfechos) e/ou nos métodos estatísticos; excluindo estudos não-publicados; excluindo estudos de baixa qualidade metodológica; por análise de subgrupo; e explorando a heterogeneidade estatística (HIGGINS; GREEN, 2011; JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SERRA PRAT; ESPALLARGUES CARRERAS, 2000).

1.5 Justificativa

Como foi apresentado anteriormente, a escolha adequada do FAE é fundamental para o sucesso da terapia e existe um grande número de FAE disponíveis na prática clínica que diferem-se em espectro de eficácia e perfil de RAM.

A avaliação da eficácia e segurança das terapias deve ser realizada por meio de ensaios clínicos randomizados e/ou revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, pois estes são os modelos de estudo adequados para avaliação de intervenções em saúde e destacam-se como fonte das melhores evidências científicas para fazer recomendações e auxiliar os profissionais de saúde na prática clínica (PHILLIPS et al., 2009). Entretanto, existe uma grande quantidade de ensaios clínicos randomizados sobre os FAE no tratamento da epilepsia, o que torna as informações disponíveis na literatura fragmentadas, dificultando conclusões adequadas e o alinhamento das condutas clínicas à prática da saúde baseada em evidências, que visa evitar a exposição do paciente à riscos desnecessários.

Além disso, foi encontrado na literatura científica 13 revisões sistemáticas de comparações diretas entre somente dois FAE ou um FAE com placebo em monoterapia (CBZ, vigabatrina (VGB), sultiame (STM), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), oxcarbazepina (OXC), lamotrigina (LTG), clobazam (CLB), valproato (VPA)) (Apêndice A), o que não

permite uma comparação geral entre todos os FAE. Desta forma, permanecem as perguntas: quais FAE são as melhores opções para o tratamento em monoterapia de paciente com epilepsia? A CBZ e o VPA continuam sendo as melhores opções para o tratamento em monoterapia da epilepsia focal e generalizada, respectivamente, apesar do surgimento de novos FAE?

Neste contexto, uma revisão sistemática com meta-análises de MTC configuram uma ferramenta importante, uma vez que permite comparar a eficácia e tolerabilidade de vários FAE no tratamento de paciente com epilepsia, e acima de tudo, as medidas meta-analíticas do efeito relativo da eficácia e tolerabilidade dos FAE poderão auxiliar os profissionais de saúde, contribuindo para o processo de seleção do FAE para o tratamento da epilepsia.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Comparar a eficácia e a tolerabilidade dos FAE no tratamento crônico, via oral, em monoterapia, de pacientes com epilepsia focal ou generalizada.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar a eficácia e a tolerabilidade da CBZ com os demais FAE utilizados no tratamento da epilepsia focal, via oral, em monoterapia.
- Comparar a eficácia e a tolerabilidade do VPA com os demais FAE utilizados no tratamento da epilepsia generalizada, via oral, em monoterapia.
- Estabelecer o ranqueamento entre FAE para desfechos de eficácia e tolerabilidade.

3. MÉTODOS

Uma revisão sistemática com meta-análises de MTC foi elaborada de acordo com os critérios estabelecidos pela Colaboração Cochrane e o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA Statement* (HIGGINS; GREEN, 2011; MOHER et al., 2009). A pesquisa foi realizada por meio de um levantamento de artigos publicados, até dia 03 de maio de 2015, nas bases de dados eletrônicas Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) e pela busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estratégias de buscas foram construídas (Apêndice B) para a realização das buscas eletrônicas. Os descritores foram adequados de acordo com as particularidades das bases de dados, porém sem alteração do seu significado. São eles: CBZ, CLB, clonazepam (CZP), crises epiléticas, diazepam (DZP), ensaio clínico randomizado, epilepsia, eslicarbazepina (ESL), estiripentol (STP), etosuximida (ESM), fármaco antiepilético, felbamato (FBM), gabapentina (GBP), lacosamida (LCM), LTG, levetiracetam (LEV), lorazepam (LZP), OXC, PHT, perampanel (PRP), PB, pregabalina (PGB), primidona (PRM), retigabina (RTG), (RUF) rufinamida, STM, tiagabina (TGB), topiramato (TPM), VGB, VPA.

Foram incluídos nesta revisão sistemática os ensaios clínicos controlados randomizados com grupos paralelos, publicados em inglês, espanhol ou português, cujos participantes eram pacientes com epilepsia (todas as faixas etárias) em tratamento com FAE via oral, em monoterapia, e que avaliaram pelo menos um dos seguintes desfechos: número de pacientes que atingiram a remissão das crises epiléticas durante o período de manutenção do tratamento (Remissão das crises epiléticas), número de pacientes que interromperam o tratamento devido à ineficácia terapêutica (ausência de efeito e/ou agravamento das crises) (Ineficácia terapêutica) e número de pacientes que interromperam o tratamento devido à ocorrência de RAM intoleráveis (Interromperam o tratamento devido à RAM intoleráveis).

Os estudos com período de manutenção do tratamento inferior à 30 dias foram excluídos para garantir que o resultado encontrado foi decorrente da utilização do FAE. Esse período foi estabelecido considerando que esse é o período mínimo suficiente (cinco meias-vidas) para atingir o estado de equilíbrio da concentração plasmática do FAE com a maior meia-vida de eliminação (PB: 70 - 140 horas) (BALDONI et al., 2013). Além disso, os estudos que compararam diferentes formulações também foram excluídos uma vez que a

presença de estudos com métodos diversos poderia conferir heterogeneidade aos resultados (HIGGINS; GREEN, 2011).

Na análise de eficácia, as publicações foram divididas em crises focais e crises generalizadas e incluiu os desfechos: Remissão das crises epiléticas e Ineficácia terapêutica (GLAUSER et al., 2006). Apenas estudos que apresentaram estes resultados separadamente para os dois tipos de crises foram incluídos na análise de eficácia. Por sua vez, a análise de tolerabilidade foi composta pelo desfecho Interromperam o tratamento devido à RAM intoleráveis. Todos os tipos de crises foram incluídos nesta análise a fim de aumentar a precisão dos resultados.

Para a seleção dos estudos, os títulos e os resumos dos mesmos foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores e as divergências foram resolvidas por consenso. Quando as informações dos resumos apresentaram-se insuficientes, fez-se necessário realizar a leitura integral do artigo.

Após a inclusão dos artigos, dois pesquisadores coletaram os dados de forma independente, e as divergências foram revistas e resolvidas por consenso. As informações coletadas foram: autores, ano, país, duração do período de manutenção do tratamento, cegamento (pacientes e pesquisadores), faixa etária dos participantes, o número de grupos de estudo, FAE utilizado em cada grupo, número de pacientes incluídos em cada grupo e o número de pacientes que apresentavam cada desfecho citados anteriormente. Foram considerados apenas os resultados expressos de forma numérica (absoluta ou relativa) a fim de promover uma extração ideal de dados e impedir a ocorrência de erros sistemáticos.

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar risco de viés (HIGGINS; THOMPSON, 2011) (Anexo A), por dois pesquisadores independentes, e as divergências foram revistas e resolvidas por consenso. Este instrumento avalia sete domínios (geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e pesquisadores, cegamento da avaliação dos resultados, relato de desfechos incompletos, relato de resultados seletivos e outros) classificando-os como “alto risco de viés”, “baixo risco de viés” e “risco incerto de viés”.

A presença de viés de publicação foi explorada por meio do teste de hipóteses de Harbord (HARBORD; EGGER; STERNE, 2005). Este teste é uma versão modificada do teste de Egger (EGGER et al., 1997) que compara o tamanho do efeito global dos estudos publicados, uma vez que os estudos de amostras grandes, têm maior probabilidade de ser publicados do que os estudos de média a pequena dimensão. Assim, o teste verifica se há associação entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito, e se for encontrada alguma

relação ($p < 0,05$) é devida à falta de estudos na amostra. O gráfico de funil, que é uma das ferramentas disponíveis para avaliar a presença de viés de publicação não foi utilizado devido à grande quantidade de dados e a subjetividade deste método (EGGER; SMITH, 1997). A análise do viés de publicação foi realizada no software Stata10.1.

3.1 Análise dos Dados

As meta-análises de MTC foram realizadas por meio do modelo bayesiano de efeitos randômicos proposto por Lu e Ades (2004), com *prioris* não informativas (média 0 e variância 10000). No que tange a simulação de Monte Carlo, 4 Cadeias de Markov foram geradas com 50 mil simulações cada, um período de aquecimento (*burn-in*) de 20 mil simulações e um defasamento (*lag*) igual a 10.

Esse modelo permite que, quando não há evidências disponíveis em ensaios comparativos lado a lado entre duas intervenções, mas há ensaios que comparam cada uma delas com o mesmo comparador (por exemplo, um placebo), comparações indiretas sejam realizadas para a avaliação e cálculo do efeito relativo entre as mesmas (Figura 3). Além disso, a meta-análise de MTC também viabiliza a combinação das evidências advindas das comparações diretas (lado a lado no mesmo estudo) e indiretas, a fim de fornecer estimativas (Figura 3) de efeitos mais acuradas e precisas para orientar tomadas de decisões em cenários complexos (LU; ADES, 2004).

A realização das meta-análises de MTC oportunizou o cálculo do OR com os intervalos de credibilidade 95% (ICr 95%) como medida meta-analítica para os FAE estudados. O OR expressa quantas vezes a chance da resposta de um tratamento equivale à chance da resposta de um outro tratamento comparativo. No entanto, é fundamental a avaliação do respectivo ICr 95%, uma vez que quando esse intervalo contém o valor 1 não temos evidência que um tratamento difere do outro (MARTINEZ, 2007).

A convergência do modelo (densidade *a posteriori*) foi avaliada pelo método de Gelman e Rubin (1992). Este é um método que baseia-se na análise da variância das sequências múltiplas das cadeias, simuladas a partir de uma variedade de pontos iniciais dispersos, o qual utiliza o fator de redução da escala (\hat{R}) para avaliação da convergência. \hat{R} é igual a 1 quando a convergência é alcançada e a dimensão dos dados gerados é grande.

A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, que analisa se há fator de inconsistência entre as evidências advindas dessas comparações em cada rede de comparação (DIAS et al., 2010;

LU; ADES, 2006). Na meta-análise de MTC, devido à complexidade da estrutura de evidências, a inconsistência é avaliada como medida de heterogeneidade dentro de uma rede de comparação.

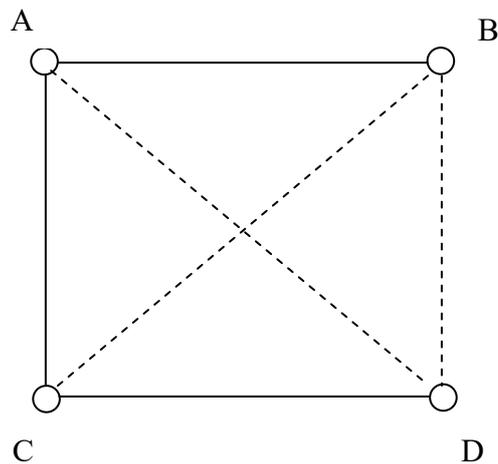


Figura 3. Quadro conceitual da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos (MTC).

A, B, C e D representam tratamentos concorrentes para uma mesma doença, as linhas contínuas representam comparações diretas decorrentes de ensaios clínicos randomizados comparados lado a lado e as linhas tracejadas representam comparações indiretas, onde não há ensaios clínicos randomizados comparando-os lado a lado, mas medidas de efeito relativas podem ser estimadas por meio de meta-análises de múltiplos tratamentos. A MTC permite a combinação das evidências advindas das comparações diretas e indiretas a fim de fornecer estimativas de efeitos de cada intervenção (LU; ADES, 2004).

Também foi realizado um ranqueamento dos fármacos, sendo avaliada a probabilidade de cada um deles ser a melhor opção para os desfechos de eficácia e tolerabilidade. O ranqueamento foi realizado por meio do SUCRA (*Surface Under the Cumulative Ranking Curve*). Nessa ferramenta, se um FAE sempre ocupa as primeiras posições no ranqueamento, obtém um escore do SUCRA próximo de 1, enquanto que um FAE que ocupa as últimas posições, terá um SUCRA próximo a 0. Assim, o SUCRA será próximo a 1 quando o FAE apresentar maior probabilidade de ser melhor no ranqueamento (SALANTI; ADES; IOANNIDIS, 2011).

A fim de se avaliar a robustez dos resultados, análises de sensibilidade foram realizadas excluindo os estudos das meta-análises um a um consecutivamente e estratificando os resultados em subgrupos de acordo com a faixa etária dos pacientes, por tipo de cegamento, tipo de crise generalizada e retirando os estudo com período de manutenção inferior à 24 semanas e posteriormente retirando os estudo com período de manutenção à 48 semanas (CIPRIANE et al., 2013; LAU, IOANNIDIS, SCHMID, 1997).

As meta-análises foram realizadas por meio do software WinBugs (Medical Research Council, Biostatistics Unit, Cambridge, Reino Unido) version 3.2.3.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de artigos identificou 18874 publicações, no entanto apenas 71 (Apêndice C) atenderam aos critérios de inclusão (Figura 4), compreendendo 17555 pacientes com epilepsia. Cinquenta e cinco por cento e 67% dos estudos incluídos nas meta-análises finais de eficácia e tolerabilidade, respectivamente, foram compostos por períodos de manutenção iguais ou superiores a 48 semanas que é o tempo de acompanhamento mínimo considerado suficiente para avaliar a eficácia e a tolerabilidade dos fármacos (GLAUSER et al., 2013). Todos os estudos relatam a dose utilizada como a faixa de dose terapêutica padronizada para o respectivo FAE e que esses foram iniciados em doses baixas, titulando lentamente até a faixa terapêutica definida, que é o procedimento adequado para iniciar a farmacoterapia (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010).

Apesar da busca por estudos não publicados não ter sido realizada em razão da dificuldade de acesso aos mesmos e limitação de tempo, o teste de hipóteses de Harbord não encontrou evidências da presença de viés de publicação nesta revisão sistemática ($p = 0,301$).

4.1 Análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os ensaios clínicos randomizados são considerados o padrão de excelência para a comparação de tecnologias em saúde, pois são capazes de produzir evidências científicas para esclarecer uma relação de causa e efeito (PEREIRA, 2008; PHILLIPS et al., 2009). Embora possua menor probabilidade de vieses do que estudos observacionais, o método aplicado ao ensaio clínico precisa ser avaliado para não influenciar de forma tendenciosa o desfecho clínico final.

A recomendação atual da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos é que a ferramenta utilizada seja baseada em domínios, em outras palavras, cada estudo incluído na revisão sistemática passa por uma avaliação crítica feita de forma separada para os diferentes itens: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento dos participantes e pesquisadores, cegamento da avaliação dos resultados, relato de desfechos incompletos e relato de resultados seletivos (HIGGINS; GREEN, 2011).

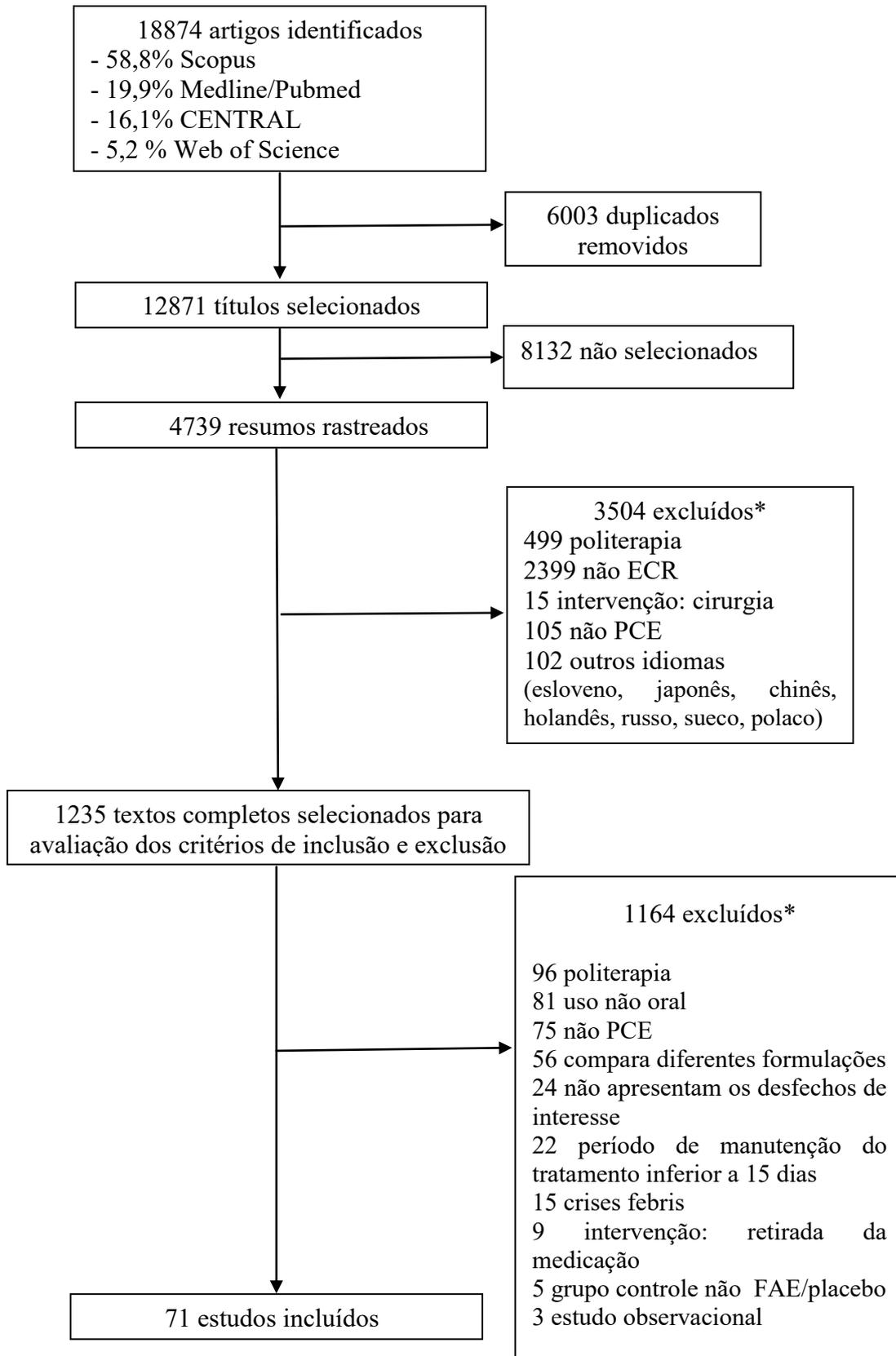


Figura 4. Organograma do processo de seleção dos estudos.

*Relacionados de acordo com as principais razões para a exclusão.

ECR: ensaio clínico randomizado, FAE: fármaco antiepiléptico. CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, PCE: pacientes com epilepsia.

Dessa forma, a análise da qualidade metodológica dos estudos primários da presente revisão foi realizada por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliar risco de viés, onde 47,9% dos estudos foram classificados com risco de viés incerto, 28,8% com alto risco de viés e 23,3% foram classificados com baixo risco de viés (Figura 5). A elevada prevalência de estudos avaliados com alto risco de viés e risco de viés incerto destaca a falta de ensaios clínicos randomizados bem desenhados e a ausência de detalhes sobre o método aplicado.

Como pode ser observado na Figura 5, o motivo principal para a classificação da maioria dos estudos em risco de viés incerto advém do fato de que os mesmos não descreveram como foi realizada a randomização e o cegamento dos pacientes e pesquisadores envolvidos. A descrição adequada do processo de randomização é importante para permitir determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes. Além disso, Medronho et al. (2009) aponta que o cegamento dos sujeitos envolvidos nos ensaios clínicos é importante devido ao efeito Hawthorne que diz respeito à tendência dos indivíduos mudarem o comportamento quando são alvo de uma nova tecnologia, e a ausência da descrição do cegamento não permite avaliar se o mesmo foi efetivo.

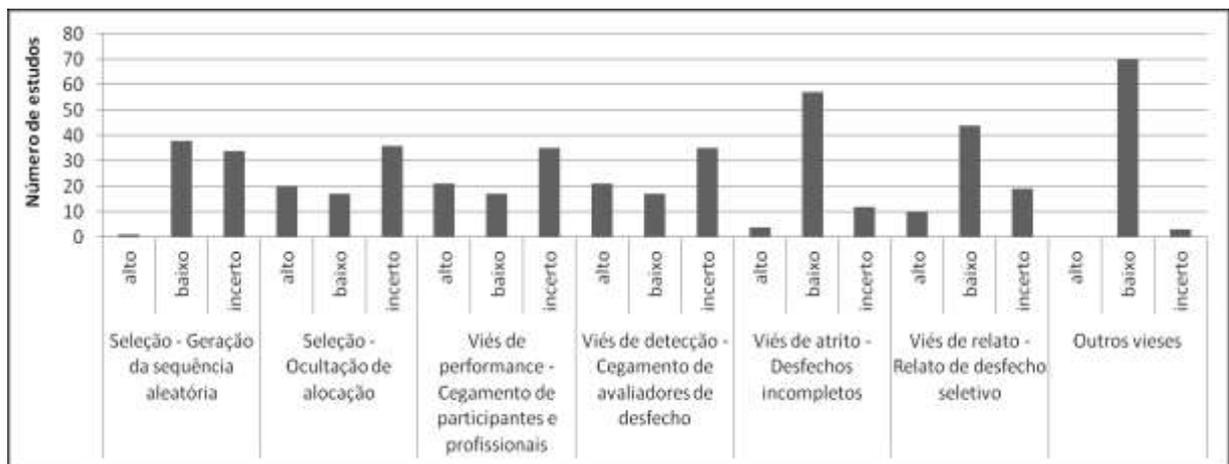


Figura 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=71)

4.2

4.3 Análises de Sensibilidade

As análises de sensibilidade são importantes para avaliar se os resultados encontrados são confiáveis, e isto se confirma quando os dados não sofrem alterações significativas entre as análises. A remoção consecutiva de estudos não alterou os resultados em todos os desfechos avaliados.

Além disso, foram realizadas análises de subgrupos que são técnicas válidas para a realização de análises de sensibilidade. Este método permite também avaliar a heterogeneidade existente entre os resultados avaliados, retratando se a variabilidade nas estimativas de efeito obtidas nos diferentes subgrupos é devido apenas à diferenças genuínas nestes subgrupos (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005; SERRA; ESPALLARGUES, 2000). Estas análises identificaram ausência de robustez frente à exclusão dos estudos classificados como alto risco de viés metodológico, uma vez que algumas medidas meta-analíticas sofreram alterações relevantes com a retirada dos mesmos, o que não aconteceu com os estudos com risco de viés incerto. Por esse motivo, os estudos com alto risco de viés foram excluídos das meta-análises para garantir a robustez e confiabilidade dos resultados. Os resultados das meta-análises que incluiu todos os estudos estão dispostos no Apêndice D.

Além disso, os resultados mostraram-se robustos frente as análises por faixa etária, cegamento e retirando os estudos com período de manutenção do tratamento inferior à 24, bem como retirando os estudos com período de manutenção do tratamento inferior à 48 semanas (Apêndice E), e por isso a análise final não os considera separadamente.

As análises por tipo de crises generalizadas (tônico-clônicas, tônicas, clônicas, ausência, mioclônica e espasmos infantis que foram os tipos de crises encontradas nos estudos incluídos) apontaram evidências de diferença na eficácia dos FAE estudados no tratamento das crises de ausência, mioclônica juvenil e espasmos infantis (Apêndice F), por isso esses tipos de crises foram analisados separadamente das crises tônico-clônica, tônica e clônica generalizadas. Essa variação era previsível pois alguns fármacos são ineficazes para o tratamento de alguns tipos de crises ou podem agravá-las, como por exemplo a CBZ, OXC, PHT, PGB e GBP podem exacerbar as crises de ausências e mioclônicas (KWAN; BRODIE, 2000).

4.4 Eficácia dos FAE no tratamento de crises focais

Vinte e nove ensaios clínicos randomizados apresentaram os desfechos de eficácia Remissão das crises epilépticas e Ineficácia terapêutica, totalizando 7804 pacientes com epilepsia focal (Tabela 3). Nesses estudos, 15 FAE foram avaliados e nenhum estudo comparou FAE com placebo. As características e os desfechos de cada estudo estão descritos na Tabela 3. A CBZ foi o FAE mais estudado, sendo utilizada em 19 estudos (65,5%). A LTG foi avaliada por 10 estudos (34,5%), VPA por 7 (24,1%), PHT por 6 (20,7,8%), LEV por 5 (17,2%), OXC por 3 estudos (10,3%), GBP, VGB, TPM e PB por 2 (6,7%) e CLB, CNZ, STM, PGB e PRM por 1 (3,4%) estudo cada. Na literatura científica e na prática clínica estes FAE estão descritos como eficazes no tratamento de crises focais (ENGEL; SHORVON; PERUCCA, 2010; GLAUSER et al., 2013), no entanto, o presente estudo teve como foco obter a eficácia relativa de cada medicamento, comparando o efeito dos diferentes FAE.

Para análise da eficácia dos FAE no tratamento da epilepsia focal, meta-análises de MTC foram realizadas para os dois desfechos incluindo todos os estudos selecionados (Apêndice D). No entanto, como mencionado anteriormente (Seção 4.2), os estudos com alto risco de viés foram excluídos das meta-análises para garantir a robustez e confiabilidade dos resultados.

As Figuras 6 e 7 representam as redes de evidências diretas encontradas nos estudos incluídos nas meta-análises finais, onde observa-se que a CBZ foi o FAE comparador mais prevalente, o que é considerado adequado uma vez que esse FAE é o tratamento padrão ouro para crises focais. Além disso, verifica-se nessas figuras a ausência de comparações diretas entre vários FAE, o que reforça a necessidade das meta-análises de MTC para fornecer evidências sobre o efeito relativo desse fármacos.

As meta-análises de MTC finais da eficácia dos FAE no tratamento da epilepsia focal não apresentaram inconsistência (Apêndice G) e incluíram 19 estudos, totalizando 5994 pacientes com epilepsia focal. O modelo de MTC permitiu a obtenção de medidas meta-analíticas relativas (OR) entre os FAE estudados na epilepsia focal e as mesmas estão dispostas na Tabela 4.

No presente estudo a eficácia dos 14 FAE incluídos nas meta-análises foi avaliada considerando não somente a capacidade do fármaco de induzir a remissão das crises epilépticas, mas também o risco associado ao abandono do tratamento devido à ausência de efeito ou piora das crises, o que é importante posto que a ineficácia terapêutica está associada

à farmacoresistência (KWAN; BRODIE, 2000). Na Tabela 4 observa-se evidências de que a maioria dos FAE avaliados apresentam chances semelhantes de serem eficazes no tratamento da epilepsia focal. No entanto, os OR meta-analíticos mostram que a PGB possui maior chance de apresentar o desfecho Ineficácia terapêutica e que o PB e a PRM possuem menor chance que os demais FAE de induzir remissão das crises epilêpticas, portanto menos eficazes.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos na análise da eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia focal (n=29) (Apêndice H).

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfechos de Eficácia		Risco de viés
					Remissão das crises epilépticas (%)	Ineficácia terapêutica (%)	
Andrade et al., 2009 (Cuba)	Crianças	43	90	Não informado	clobazam: 72,2; carbamazepina: 76,0	clobazam: 0,0; carbamazepina: 8,0	Incerto
Borggraefe et al., 2013 (Alemanha)	Crianças	44	24	Duplo cego	levetiracetam: 77,3; sultiame: 91,0	levetiracetam: 18,1; sultiame: 18,1	Baixo
Brodie et al., 1995 (vários)	Adultos	260	48	Duplo cego	carbamazepina: 35,6; lamotrigina: 37,0	carbamazepina: 2,3; lamotrigina: 2,2	Incerto
Brodie et al., 2002 (vários)	Adultos	309	24	Duplo cego	gabapentina: 50,6; lamotrigina: 48,3	não avaliado	Incerto
Callaghan et al., 1985 (Irlanda)	Crianças e Adultos	181	56-96	Duplo cego	carbamazepina: 18,6; valproato: 18,75; fenitoína: 20,7	não avaliado	Alto
Chadwick et al., 1998 (vários)	Adultos	292	24	Duplo cego	não avaliado	carbamazepina: 29,7; gabapentina: 41,8	Baixo
Chadwick et al., 1999 (vários)	Adultos	459	24	Duplo cego	carbamazepina: 50,4; vigabatrina: 46,7	carbamazepina: 3,0; vigabatrina: 10,0	Incerto
Coppola et al., 2007 (Itália)	Crianças	39	48-96	Aberto	oxcarbazepina: 72,2; levetiracetam: 90,4	oxcarbazepina: 27,8; levetiracetam: 4,7	Incerto
Donati et al., 2007 (vários)	Crianças	112	24	Aberto	oxcarbazepina: 58,2; carbamazepina: 46,4; valproato: 55,17	não avaliado	Alto
Eun et al., 2012 (Coreia)	Crianças	84	24	Simples cego	carbamazepina: 56,1; lamotrigina: 53,49	carbamazepina: 0,0; lamotrigina: 7,0	Incerto

continuação

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfechos de Eficácia		Risco de viés
					Remissão das crises epilépticas (%)	Ineficácia terapêutica (%)	
Kang et al., 2007 (vários)	Crianças	112	28	Simple cego	topiramato: 69,6; carbamazepina: 70,0	topiramato: 0,0; carbamazepina: 0,0	Alto
Kwan et al., 2011 (vários)	Adultos	660	52	Duplo cego	pregabalina: 48,8; lamotrigina: 63,0	pregabalina: 5,7; lamotrigina: 0,9	Baixo
Lee et al., 2011 (Coreia)	Adultos	110	40	Aberto	carbamazepina: 41,5; lamotrigina: 49,1	carbamazepina: 3,8; lamotrigina: 7,0	Incerto
Marson et al., 2007a (Reino Unido)	Crianças e Adultos	1721	288	Aberto	carbamazepina: 69,0; gabapentina: 58,0; lamotrigina: 66,2; oxcarbazepina: 63,3; topiramato: 61,5	carbamazepina: 11,7; gabapentina: 27,0; lamotrigina: 16,2; oxcarbazepina: 11,9; topiramato: 15,0	Incerto
Mattson et al., 1985 (EUA) ^{e42}	Adultos	622	144	Duplo cego	carbamazepina: 43,2; fenobarbital: 16,1; fenitoína: 26,0; primidona: 14,9	carbamazepina: 27,9 ; fenobarbital: 10,4 ; fenitoína: 17,7; primidona: 10,2	Baixo
Mitsudome et al., 1997 (Japão)	Crianças	40	4	Não informado	clonazepam: 75,0; carbamazepina: 0,0; valproato: 10,0	não avaliado	Alto
Nieto-Barrera et al., 2001 (vários)	Crianças, Adultos	618	7–24	Não informado	carbamazepina: 55,2; lamotrigina: 51,6	não avaliado	Incerto
Rastogi et al., 1991 (Índia)	Crianças e Adultos	27	24	Não informado	valproato: 42,8; fenitoína: 0,0	não avaliado	Alto
Richens et al., 1994 (Inglaterra)	Adultos	143	144	Aberto	carbamazepina: 66,6; valproato: 61,9	não avaliado	Incerto
Siniscalchi et al., 2014 (Itália)	Adultos	49	120	Aberto	levetiracetam: 83,3; fenobarbital: 76,0	não avaliado	Alto
So et al., 1992 (EUA)	Adultos	33	24	Duplo cego	carbamazepina: 52,9; valproato: 68,7	carbamazepina: 0,0; valproato: 6,2	Baixo

conclusão

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfechos de Eficácia		Risco de viés
					Remissão das crises epilépticas (%)	Ineficácia terapêutica (%)	
Steiner et al., 1999 (Inglaterra)	Adultos	96	48	Duplo cego	lamotrigina: 43,18; fenitoína: 45,6	não avaliado	Baixo
Steinhoff et al., 2005 (Alemanha)	Adultos	176	24	Aberto	carbamazepina: 94,3; lamotrigina: 88,6	carbamazepina: 0,0; lamotrigina: 6,2	Alto
Tanganelli et al., 1996 (Itália)	Adultos	51	16	Não informado	carbamazepina: 56,0; vigabatrina: 46,15	não avaliado	Alto
Trinka et al., 2013 (vários)	Adultos	992	50	Aberto	carbamazepina: 49,4; levetiracetam: 40,8	carbamazepina: 2,6; levetiracetam: 5,2	Alto
Troupin et al., 1977 (EUA)	Adultos	56	24	Duplo cego	carbamazepina: 16,0; fenitoína: 22,7	não avaliado	Incerto
Turnbull et al., 1985 (Inglaterra)	Adultos	44	96	Não informado	valproato: 21,2; fenitoína: 29,0	não avaliado	Incerto
Werhahn et al., 2015 (vários)	Adultos	361	48	Duplo cego	carbamazepina: 33,0; levetiracetam: 48,3, lamotrigina: 48,3	carbamazepina: 32,2; levetiracetam: 17,2; lamotrigina: 26,2	Baixo
Zamponi et al., 1999 (Itália)	Crianças	70	96	Aberto	não avaliado	carbamazepina: 21,8; vigabatrina: 23,7	Alto

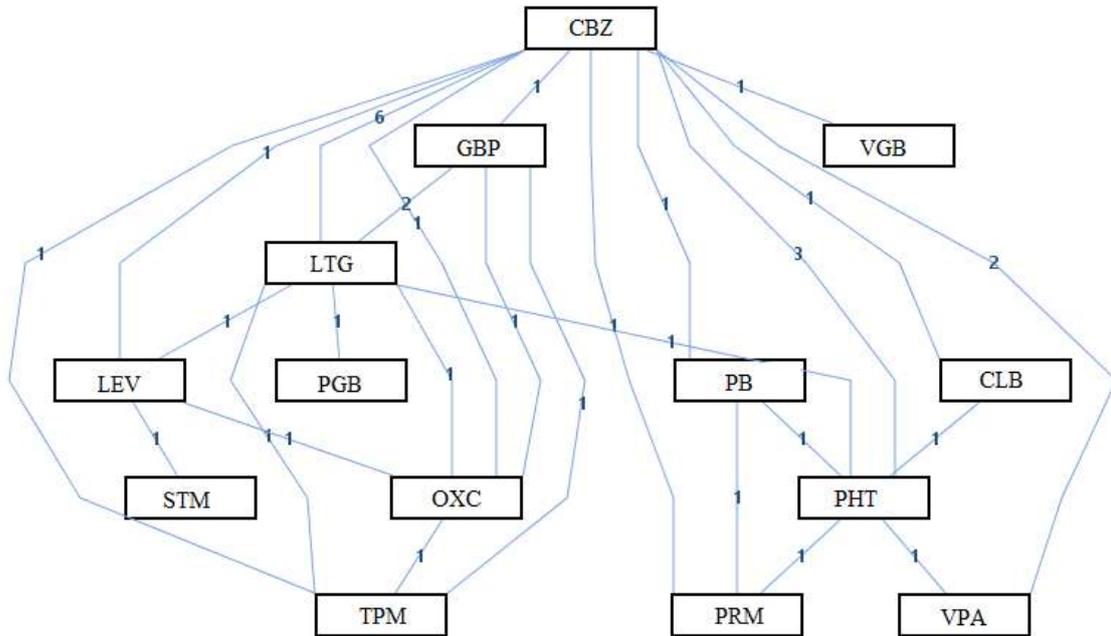


Figura 6. Rede de comparações diretas formada na análise de eficácia dos fármacos antiepiléticos no desfecho Remissão das crises epiléticas no tratamento da epilepsia focal sem os estudos avaliados com alto risco de viés.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, CZP: clonazepam, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato.

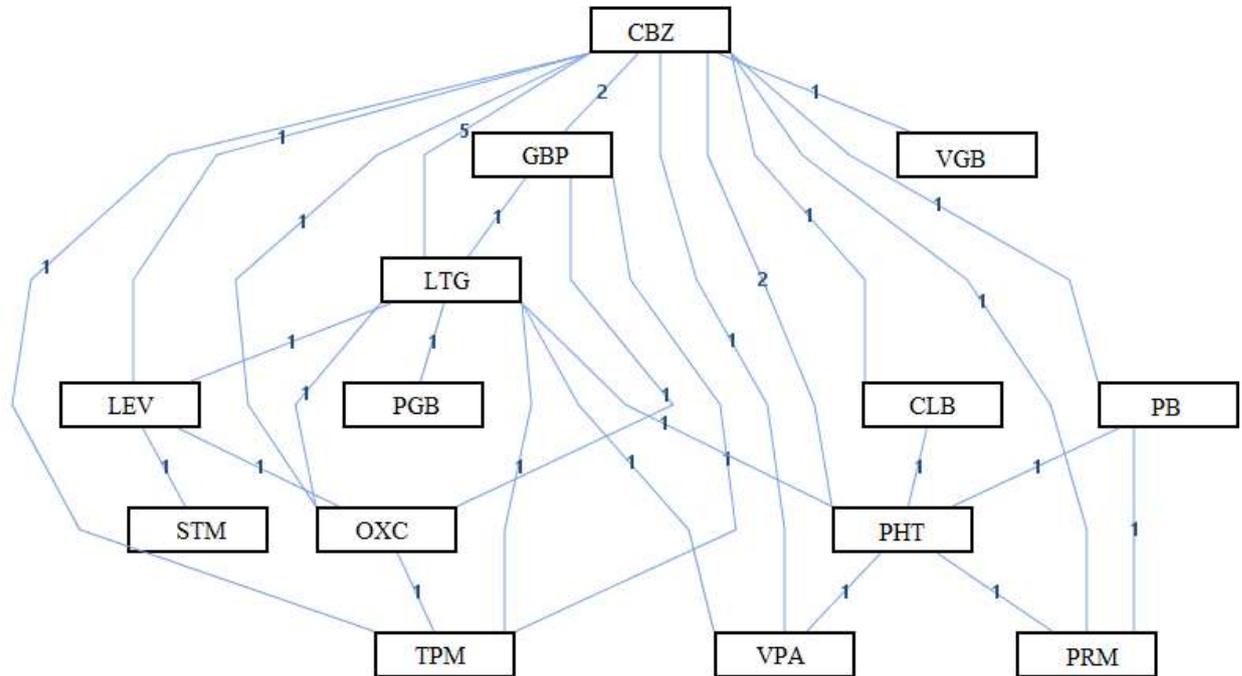


Figura 7. Rede de comparações diretas formada na análise de eficácia dos fármacos antiepiléticos no desfecho Ineficácia terapêutica no tratamento da epilepsia focal sem os estudos avaliados com alto risco de viés.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, CZP: clonazepam, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato.

Tabela 4. Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepilépticos (FAE) no tratamento da epilepsia focal (19 estudos, 5994 pacientes).

Ineficácia Terapêutica	carbamazepina	0,49 (0,20; 1,25)	0,79 (0,43; 1,46)	0,97 (0,70; 1,42)	1,49 (0,74; 3,31)	0,81 (0,39; 1,59)	<u>0,32 (0,14; 0,78)</u>	0,80 (0,50; 1,47)	0,54 (0,23; 1,39)	<u>0,30 (0,13; 0,74)</u>	3,61 (0,46; 39,13)	0,78 (0,38; 1,61)	0,82 (0,41; 1,60)	0,88 (0,37; 2,01)
	1,88 (0,40; 10,06)	clobazam	1,60 (0,52; 4,55)	1,98 (0,73; 5,19)	3,05 (0,96; 9,94)	1,65 (0,48; 4,93)	0,64 (0,20; 2,23)	1,60 (0,66; 4,29)	1,09 (0,30; 3,86)	0,62 (0,18; 2,09)	7,31 (0,76; 9,76)	1,59 (0,48; 5,06)	1,66 (0,55; 4,75)	1,78 (0,48; 5,95)
	2,36 (0,86; 8,18)	1,27 (0,19; 9,47)	gabapentina	1,24 (0,72; 2,21)	1,87 (0,80; 4,86)	1,03 (0,45; 2,09)	0,41 (0,15; 1,15)	1,02 (0,50; 2,35)	0,69 (0,26; 1,87)	0,39 (0,14; 1,09)	4,65 (0,55; 5,61)	1,00 (0,45; 2,10)	1,05 (0,42; 2,49)	1,13 (0,37; 3,00)
	1,31 (0,65; 4,31)	0,71 (0,12; 5,40)	0,56 (0,19; 2,30)	lamotrigina	1,55 (0,76; 3,35)	0,84 (0,39; 1,58)	<u>0,33 (0,14; 0,81)</u>	0,82 (0,48; 1,55)	0,55 (0,25; 1,26)	<u>0,31 (0,13; 0,77)</u>	3,76 (0,47; 9,02)	0,81 (0,39; 1,61)	0,84 (0,39; 1,70)	0,91 (0,34; 2,18)
	0,47 (0,11; 1,71)	0,25 (0,03; 1,77)	<u>0,20 (0,03; 0,84)</u>	0,35 (0,06; 1,04)	levetiracetam	0,54 (0,19; 1,27)	<u>0,21 (0,07; 0,65)</u>	0,53 (0,22; 1,35)	0,36 (0,11; 1,04)	<u>0,20 (0,06; 0,62)</u>	2,40 (0,37; 21,31)	0,53 (0,19; 1,35)	0,55 (0,19; 1,40)	0,59 (0,18; 1,68)
	1,10 (0,38; 5,59)	0,60 (0,09; 5,98)	0,47 (0,13; 2,48)	0,84 (0,22; 3,32)	2,41 (0,65; 15,62)	oxcarbazepina	<u>0,40 (0,14; 0,64)</u>	0,98 (0,45; 2,60)	0,67 (0,24; 2,15)	0,38 (0,13; 1,20)	4,46 (0,55; 5,31)	0,97 (0,44; 2,30)	1,02 (0,39; 2,73)	1,09 (0,36; 3,37)
	1,30 (0,28; 6,99)	0,67 (0,08; 5,83)	0,54 (0,08; 3,66)	0,98 (0,12; 5,17)	2,74 (0,37; 26,37)	1,19 (0,12; 7,81)	fenobarbital	<u>2,50 (1,09; 5,96)</u>	1,69 (0,49; 5,55)	0,93 (0,35; 2,49)	<u>11,19 (1,17; 43,21)</u>	<u>2,44 (1,77; 7,15)</u>	2,50 (0,87; 6,80)	2,73 (0,78; 8,39)
	0,99 (0,34; 4,17)	0,53 (0,11; 3,21)	0,42 (0,09; 2,31)	0,76 (0,16; 3,30)	2,13 (0,43; 18,11)	0,90 (0,13; 5,07)	0,77 (0,18; 4,08)	fenitoína	0,69 (0,24; 1,72)	<u>0,38 (0,15; 0,87)</u>	4,50 (0,52; 46,07)	0,98 (0,37; 2,20)	1,01 (0,47; 1,98)	1,10 (0,37; 2,71)
	<u>10,33 (1,30; 25,11)</u>	<u>5,50 (1,39; 10,61)</u>	4,33 (0,44; 5,68)	7,63 (1,06; 63,48)	22,11 (2,41; 37,11)	<u>9,37 (2,78; 10,71)</u>	8,11 (0,68; 14,28)	10,34 (0,84; 15,95)	pregabalina	0,56 (0,16; 1,97)	6,69 (0,73; 86,21)	1,45 (0,47; 4,13)	1,52 (0,49; 4,37)	1,62 (0,45; 5,38)
	1,43 (0,33; 7,66)	0,76 (0,10; 6,48)	0,62 (0,09; 4,18)	1,11 (0,15; 5,69)	3,09 (0,46; 28,43)	1,31 (0,14; 8,80)	1,11 (0,22; 6,06)	1,45 (0,27; 6,33)	0,14 (0,01; 1,74)	primidona	<u>12,11 (1,30; 49,95)</u>	2,59 (0,83; 7,75)	<u>3,26 (1,31; 8,19)</u>	2,97 (0,82; 9,31)
0,43 (0,03; 5,58)	0,22 (0,01; 4,45)	0,18 (0,01; 2,53)	0,31 (0,02; 3,53)	0,90 (0,11; 9,11)	0,37 (0,02; 4,73)	0,33 (0,01; 6,38)	0,43 (0,02; 6,58)	<u>0,04 (0,00; 0,86)</u>	0,29 (0,01; 5,51)	sultiame	0,22 (0,02; 1,84)	0,22 (0,02; 1,72)	0,24 (0,02; 2,21)	
1,25 (0,35; 6,55)	0,69 (0,08; 6,05)	0,53 (0,12; 2,66)	0,97 (0,19; 3,84)	2,70 (0,55; 21,75)	1,15 (0,21; 5,21)	0,98 (0,12; 9,18)	1,26 (0,20; 7,98)	0,12 (0,01; 1,33)	0,87 (0,11; 7,65)	3,00 (0,20; 58,08)	topiramato	1,05 (0,39; 2,76)	1,13 (0,35; 3,37)	
3,77 (0,50; 9,35)	1,99 (0,19; 4,18)	1,59 (0,16; 23,40)	2,76 (0,29; 36,54)	7,96 (0,83; 16,21)	3,30 (0,27; 48,81)	2,87 (0,31; 46,31)	3,69 (0,56; 33,50)	0,35 (0,01; 9,84)	2,57 (0,27; 39,91)	8,61 (0,37; 38,54)	2,92 (0,24; 49,87)	valproato	1,09 (0,36; 3,04)	
3,66 (0,66; 21,87)	1,95 (0,16; 21,30)	1,55 (0,18; 11,43)	2,75 (0,29; 17,35)	7,76 (0,90; 8,08)	3,30 (0,28; 24,66)	2,93 (0,25; 29,50)	3,71 (0,36; 28,28)	0,36 (0,02; 5,52)	2,61 (0,22; 26,13)	9,10 (0,37; 18,35)	2,87 (0,25; 4,84)	0,99 (0,04; 13,39)	vigabatrina	

Remissão das crises epilépticas

Legenda: Os dados apresentados são o *Odds Ratio* meta-analítico (OR) associado ao intervalo de credibilidade 95% (ICr 95%). O OR expressa quantas vezes a chance da resposta de um tratamento equivale à chance da resposta de um outro tratamento comparativo. No desfecho Remissão das crises epilépticas, OR menor que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita, enquanto que no desfecho Ineficácia terapêutica, OR maior que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita. No entanto, é fundamental a avaliação do respectivo ICr 95%, uma vez que quando esse intervalo contém o valor 1 não temos evidência que um tratamento difere do outro. Os dados sublinhados identificam os ICr 95% que não passaram pelo 1 e portanto há evidências de diferença do efeito entre os dois FAE comparados.

Embora o PB seja amplamente empregado na prática clínica, e, provavelmente, é um dos FAE mais prescritos em todo o mundo, favorecido pelo baixo custo (YASIRY; SHORVON, 2012), na Figura 8 verifica-se evidências que o efeito da CBZ é superior ao efeito do PB [OR: 0,32 (ICr 95%: 0,14; 0,78)] e da PRM [OR: 0,30 (ICr 95%: 0,13; 0,74)]. Ressalta-se que isto não significa que esses FAE não são efetivos para crises parciais, e sim que pacientes que tomam CBZ apresentam maior chance de ficar livre de crises do que aqueles que utilizam PB e PRM.

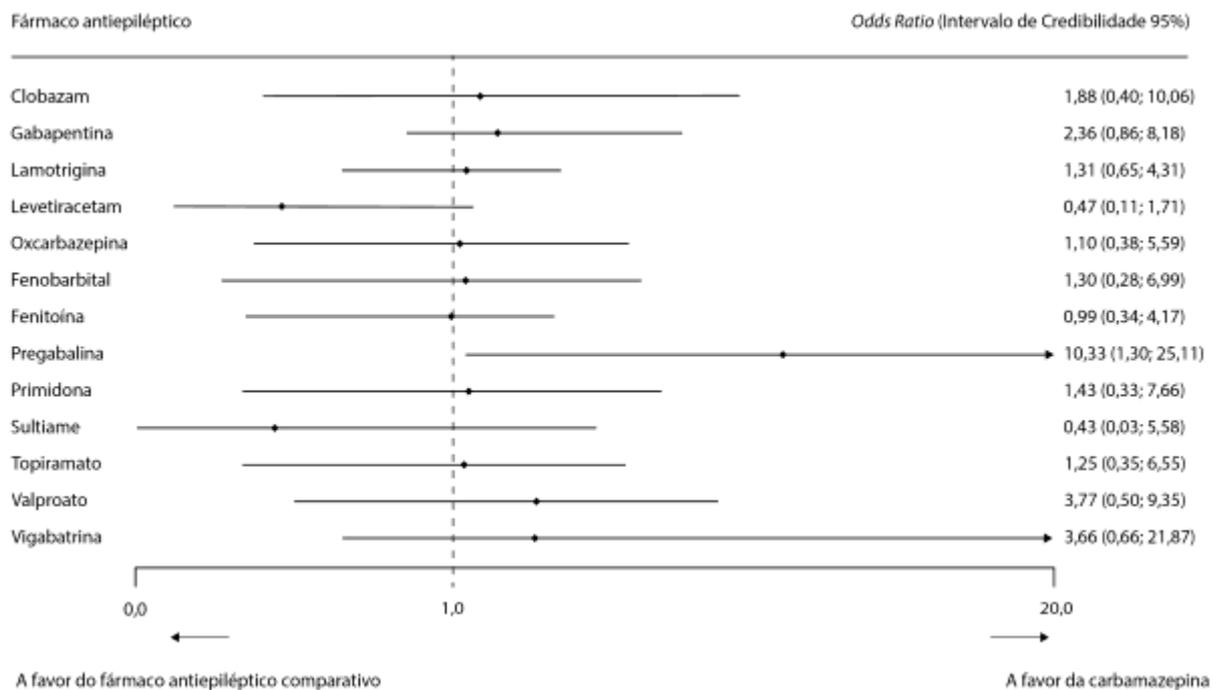


Figura 9. *Forest plot* da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Ineficácia terapêutica em comparação com a carbamazepina.

Em modelos animais a PGB demonstrou eficácia em crises focais e foi lançada no mercado como um fármaco promissor devido à sua farmacocinética que apresenta probabilidade reduzida de interações medicamentosas (BEN-MENACHEM, 2004). No entanto, a Figura 9 evidencia que os pacientes que utilizam a PGB apresentam maior chance

de precisar parar o tratamento devido à ausência de efeito terapêutico do que aqueles que utilizam CBZ.

As meta-análises de todos os FAE geraram uma grande quantidade de dados, o que pode dificultar a análise devido à complexidade das redes de comparação formadas. Assim, o cálculo e a representação gráfica do SUCRA (ranqueamento das probabilidades) é uma maneira simples e muito útil para visualizar a comparação de todos os FAE estudados, uma vez que SUCRA tem a vantagem de simplificar a informação sobre o efeito de cada tratamento em um único número.

A Figura 10 apresenta o ranqueamento das probabilidades de cada FAE estudado apresentar os desfechos de eficácia estudados (Remissão das crises epilépticas e Ineficácia terapêutica). Apesar de haver vários FAE para o manejo da epilepsia focal, a CBZ, CLB, LEV, LTG, OXC, STM, TPM e VPA destacam-se no ranqueamento porque apresentaram um equilíbrio nas probabilidades de serem a melhor opção em ambos os desfechos, permanecendo entre 40% e 60%, o que representa um melhor perfil de eficácia quando comparado com os demais FAE estudados (GBP, PB, PGB, PHT, PRM, VGB) que tiveram um bom desempenho em apenas um dos desfechos.

À exemplo cita-se o PGB, a Figura 10 reitera o que foi discutido anteriormente, onde esse FAE obteve a maior probabilidade de deixar o paciente livre de crise, porém, também apresentou a maior probabilidade do paciente interromper o tratamento por falta de eficácia, ficando em desvantagem no perfil de eficácia, quando comparado com outros FAE, inclusive com a CBZ.

Desta forma, a nova geração de FAE (LEV, LTG, OXC, STM, TPM) não mostrou-se significativamente mais eficaz que os FAE de primeira geração CBZ, CLB e VPA. O que indica que estes FAE são as melhores opções para o tratamento de crises focais.

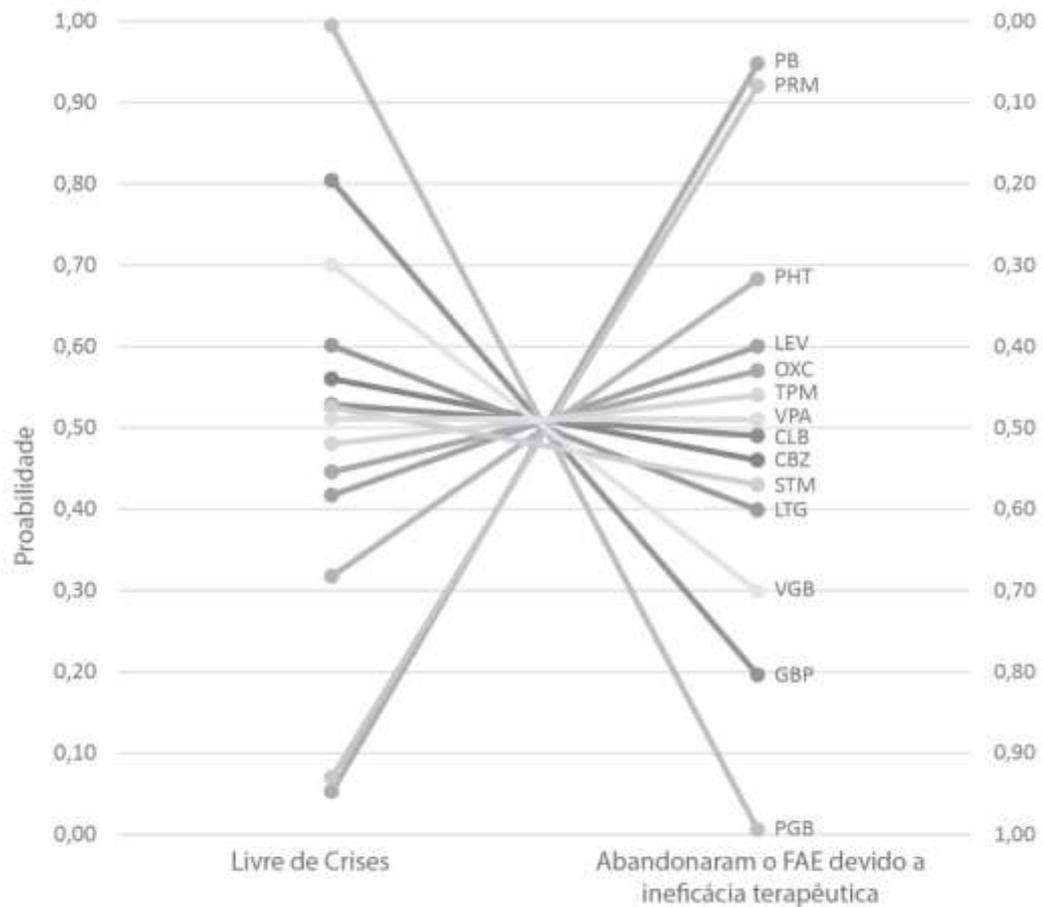


Figura 10. Ranking de probabilidade de cada fármaco antiepilético ser a melhor opção nos desfechos de eficácia para o tratamento de crises focais.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, CZP: clonazepam, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato.

4.5 Eficácia dos FAE no tratamento de crises generalizadas

Foram selecionados 19 estudos que compararam a eficácia dos FAE em monoterapia no tratamento de crises epilépticas generalizadas, totalizando 4852 pacientes (Tabela 5). O VPA foi avaliado por 15 estudos, a LTG e PHT por 7, CBZ por 6, TPM por 3, ESM e PB por 2, LEV, NTZ e placebo por 1 estudo (Tabela 5).

Como foi mencionado na seção 4.2, meta-análises de MTC da análise da eficácia dos FAE no tratamento das epilepsias generalizadas foram realizadas incluindo todos os estudos (Apêndice D), no entanto, os que apresentaram alto risco de viés na avaliação da qualidade

foram retirados da análise final, e as crises de ausência, mioclônica juvenil e espasmos infantis foram analisados separadamente das crises tônico-clônica, tônica e clônica generalizadas.

4.4.1 Crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas

As meta-análises de MTC da eficácia dos FAE estudados no tratamento de crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas incluíram sete estudos, e foram compostas por 1809 pacientes. No Apêndice I observa-se que o modelo de *node-splitting* não encontrou evidências de inconsistência nas meta-análises de MTC. As Figuras 11 e 12 permitem a visualização das comparações diretas existentes entre os diferentes FAE no tratamento das crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas. O VPA foi o FAE de comparação em 8 dos 9 artigos incluídos nas meta-análises, o que é adequado posto que ele é considerado o tratamento padrão para crises generalizadas.

Tabela 5. Características dos estudos incluídos na análise da eficácia dos fármacos antiepiléticos no tratamento das epilepsias generalizadas (n=19) (Apêndice J).

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Tipo de crise/síndrome epilética	Cega-mento	Desfechos de Eficácia		Risco de viés
						Remissão das crises epiléticas (%)	Ineficácia terapêutica (%)	
Brodie et al., 1995 (vários)	Adultos	260	48	tônico-clônica generalizada	Duplo cego	carbamazepina: 46,8; lamotrigina: 46,7	Não avaliado	Incerto
Callaghan et al., 1982 (Irlanda)	Crianças	28	144	ausência	Não informado	valproato: 42,8; etosuximida: 57,1	Não avaliado	Incerto
Callaghan et al., 1985 (Irlanda)	Crianças e Adultos	181	56-96	tônico-clônica generalizada	Duplo cego	carbamazepina: 39,2; valproato: 59,4; fenitoína: 73,0	Não avaliado	Alto
Coppola et al., 2004 (Itália)	Crianças	38	48	ausência	Aberto	valproato: 68,4; lamotrigina: 52,6	valproato: 15,8; lamotrigina: 31,6	Incerto
Fallah et al., 2014 (Irã)	Crianças	50	24	espasmos infantis	Simples cego	topiramato: 48,0; nitrazepam: 16,0	Não avaliado	Incerto
Frank et al., 1999 (não informado)	Crianças	28	4	ausência	Duplo cego	placebo: 21,4; lamotrigina: 64,3	Não avaliado	Alto
Glauser et al., 2013 (EUA)	Crianças	451	48	ausência	Duplo cego	valproato 43,8; etosuximida 45,4; lamotrigina: 21,2	valproato: 14,4; etosuximida: 15,6; lamotrigina: 54,8	Baixo
Levisohn et al., 2007 (EUA)	Adultos	28	12	mioclônica juvenil	Aberto	topiramato: 47,3; valproato: 77,8	topiramato: 10,5; valproato: 0,0	Alto
Machado et al., 2013 (Cuba)	Adultos	72	96	mioclônica juvenil	Não informado	Não avaliado	valproato: 0; lamotrigina: 2,4	Baixo
Marson et al., 2007b (Reino Unido)	Crianças e Adultos	716	288	generalizada	Aberto	topiramato: 74,5; valproato: 75,6; lamotrigina: 70,3	topiramato: 1,25; valproato: 3,78; lamotrigina: 10,0	Incerto

conclusão

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Tipo de crise/síndrome epiléptica	Cega-mento	Desfechos de Eficácia		Risco de viés
						Remissão das crises epilépticas (%)	Ineficácia terapêutica (%)	
Ramsay et al., 1992 (vários)	Crianças e Adultos	136	24	tônico-clônica generalizada	Aberto	Não avaliado	valproato: 1,1; fenitoína: 2	Alto
Rastogi et al., 1991 (Índia)	Crianças e Adultos	94	24	generalizada	Não informado	valproato: 51,4; fenitoína: 65,6	Não avaliado	Alto
Richens et al., 1994 (Inglaterra)	Adultos	300	144	tônico-clônica generalizada	Aberto	carbamazepina: 62,0; valproato: 76,0	Não avaliado	Incerto
Steiner et al., 1999 (Inglaterra)	Adultos	181	48	tônico-clônica generalizada	Duplo cego	lamotrigina: 43,2; fenitoína: 34,7	Não avaliado	Baixo
Steinhoff et al., 2005 (Alemanha)	Adultos	239	24	generalizada	Aberto	valproato: 83,3; lamotrigina: 60,6	valproato: 6,0; lamotrigina: 0,0	Alto
Thilothammal et al., 1996 (Índia)	Crianças	151	48	generalizada	Duplo cego	valproato: 73,7; fenobarbital: 62,8; fenitoína: 69,5	Não avaliado	Baixo
Trinka et al., 2013 (vários)	Adultos	1698	50	tônico-clônica generalizada	Aberto	valproato: 45,5; levetiracetam: 39,5	valproato: 3,4; levetiracetam: 2,6	Alto
Turnbull et al., 1985 (Inglaterra)	Adultos	140	96	tônico-clônica generalizada	Não informado	valproato: 72,9; fenitoína: 56,4	Não avaliado	Incerto
Wilder et al., 1983 (EUA)	Crianças e Adultos	61	24	tônico-clônica, tônica ou clônica generalizada	Não informado	valproato: 62,5; fenitoína: 38,1	valproato; fenitoína	Incerto

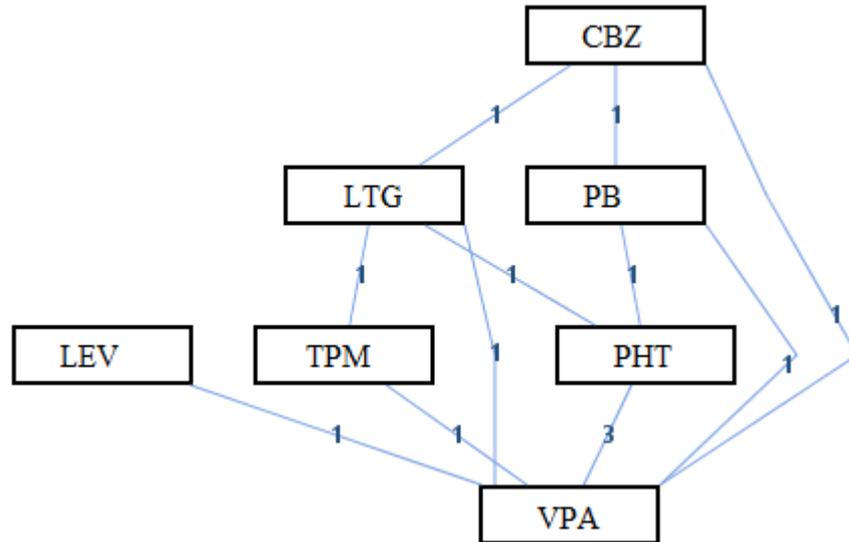


Figura 11. Rede de comparações diretas formada na análise de eficácia dos fármacos antiepilépticos no desfecho Remissão das crises epiléticas no tratamento de crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas sem os estudos avaliados com alto risco de viés.

CBZ: carbamazepina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, PB: fenobarbital, PHT: fenitoína, TPM: topiramato, VPA: valproato.

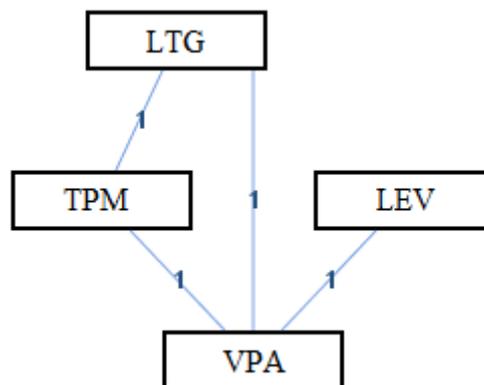


Figura 12. Rede de comparações diretas formada na análise de eficácia dos fármacos antiepilépticos no desfecho Ineficácia terapêutica no tratamento de crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas sem os estudos avaliados com alto risco de viés.

LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, TPM: topiramato, VPA: valproato.

As medidas meta-analíticas para os desfechos de eficácia entre cada FAE estudado no tratamento de crises epiléticas tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas estão reportadas na Tabela 6. Entre os sete FAE estudados para o tratamento desses tipos de crises, não houve evidências de diferença na eficácia do VPA, CBZ, LTG, LEV, PB e TPM uma vez que os pacientes que utilizaram esses FAE apresentaram as mesmas chances de atingir a remissão das crises epiléticas ou interromper o tratamento por ineficácia terapêutica.

Tabela 6. Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepiléticos (FAE) no tratamento de crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas (sete estudos, 1809 pacientes).

Ineficácia Terapêutica	Carbama -zepina	1,19 (0,59; 2,52)	1,37 (0,45; 3,97)	1,07 (0,47; 2,06)	0,89 (0,38; 1,97)	1,62 (0,65; 4,49)	1,73 (0,91; 3,59)	Remissão das crises epiléticas
	NA	lamotrigina	1,09 (0,38; 3,24)	0,86 (0,33; 1,86)	0,71 (0,36; 1,47)	1,30 (0,63; 3,14)	1,40 (0,80; 2,82)	
	NA	0,26 (0,01; 1,43)	levetiracetam	0,82 (0,23; 2,27)	0,67 (0,22; 1,87)	1,23 (0,39; 4,03)	1,31 (0,58; 3,13)	
	NA	NA	NA	fenobarbital	0,89 (0,39; 2,05)	1,53 (0,61; 5,23)	1,69 (0,85; 4,23)	
	NA	NA	NA	NA	fenitoína	1,72 (0,75; 5,07)	<u>2,01</u> <u>(1,15; 3,77)</u>	
	NA	0,10 (0,01; 1,68)	0,38 (0,01; 9,84)	NA	NA	topiramato	1,09 (0,48; 2,37)	
	NA	0,36 (0,03; 5,19)	1,38 (0,09; 2,62)	NA	NA	3,66 (0,21; 6,97)	valproato	

Legenda: Os dados apresentados são o *Odds Ratio* meta-analítico (OR) associado ao intervalo de credibilidade 95% (ICr 95%). O OR expressa quantas vezes a chance da resposta de um tratamento equivale à chance da resposta de um outro tratamento comparativo. No desfecho Remissão das crises epiléticas, OR menor que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita, enquanto que no desfecho Ineficácia terapêutica, OR maior que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita. No entanto, é fundamental a avaliação do respectivo ICr 95%, uma vez que quando esse intervalo contém o valor 1 não temos evidência que um tratamento difere do outro. Os dados sublinhados identificam os ICr 95% que não passaram pelo 1 e portanto há evidências de diferença do efeito entre os dois FAE comparados. NA: Não avaliado.

Na comparação dos FAE com o VPA, a PHT mostrou ser inferior no desfecho Remissão das crises epiléticas (Figura 13). Na prática clínica existe consenso de que a PHT é efetiva no tratamento de crises generalizadas (exceto crises mioclônica e ausência) (MARSON et al., 2002), no entanto, esse estudo aponta que os pacientes que utilizam o VPA têm chance duas vezes maior de tornarem-se livres de crises do que os pacientes que utilizam PHT [OR: 0,50 (CrI 95%: 0,27; 0,87)].

Como pode ser observado na Figura 14, no desfecho Ineficácia terapêutica apenas a LTG, LEV e o TPM, que são FAE de segunda geração, foram comparados com o VPA, e não houve diferença na chance do paciente, em uso desses fármacos no tratamento de crises

tônico-clônicas, tônicas ou clônicas generalizadas, interromper o tratamento devido a ineficácia terapêutica. Especialistas apontam estes FAE como fármacos de amplo espectro, uma vez que os julgam como eficazes contra crises focais e vários tipos de crises generalizadas (PERUCCA; TOMSON, 2011).

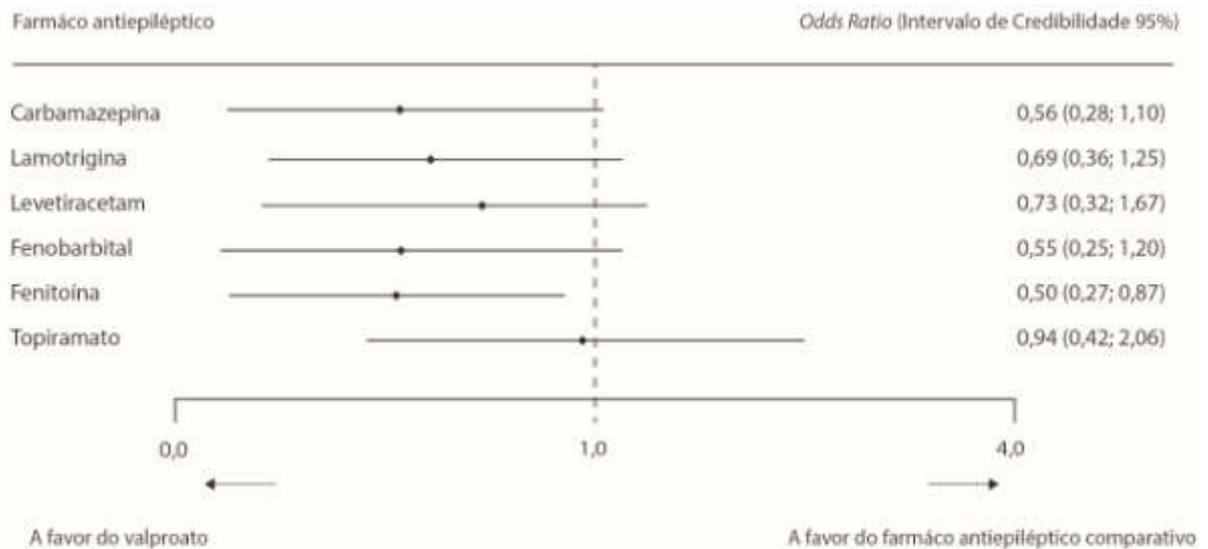


Figura 13. *Forest plot* da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Remissão das crises epilépticas em comparação com o valproato.

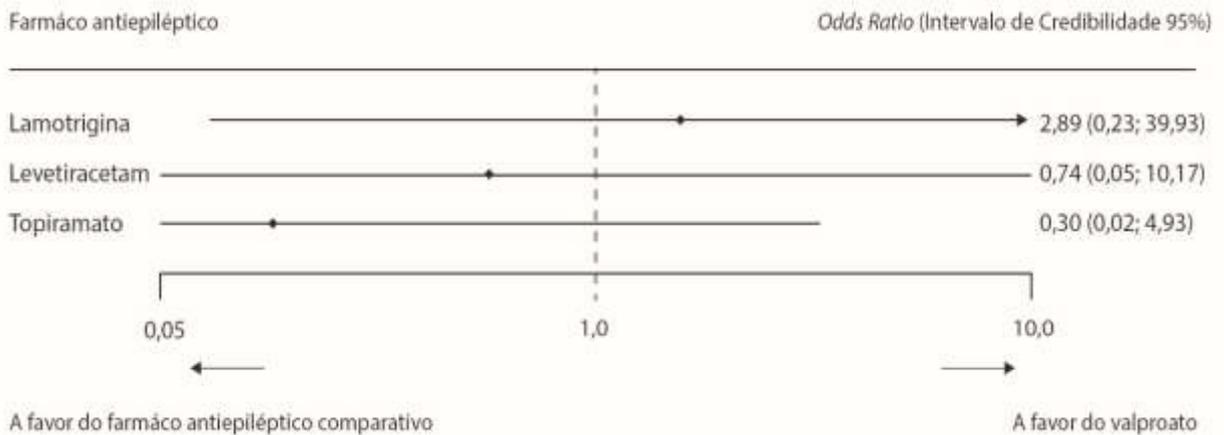


Figura 14. *Forest plot* da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Ineficácia terapêutica em comparação com o valproato.

Corroborando com a opinião de Perucca e Tomson (2011), o VPA, TPM, LEV e a LTG obtiveram as melhores posições no ranqueamento dos desfechos de eficácia analisados (Figura 14). Além disso, o TPM e o LEV apresentam um equilíbrio nas probabilidades dos desfechos Remissão das crises e Ineficácia terapêutica, próximo à 50% nos dois desfechos. A LTG apresentou a maior probabilidade de tornar o paciente livre de crises (61%), este dado é relevante devido ao fato de que a remissão das crises tem impacto positivo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, tendo em vista que as crises epiléticas reduzem a sociabilidade do paciente e aumentam a estigmatização dos mesmos (THOMAS; NAIR, 2011).

A avaliação da eficácia também requer que seja considerado o risco de ausência de efeito do FAE ou agravamento das crises que gera a necessidade de trocar de terapia. Nesta avaliação o VPA apresentou menor probabilidade do paciente interromper o tratamento por ineficácia terapêutica, seguido pelo TPM e LEV, enquanto que a LTG foi a pior classificada, com 38% (Figura 15).

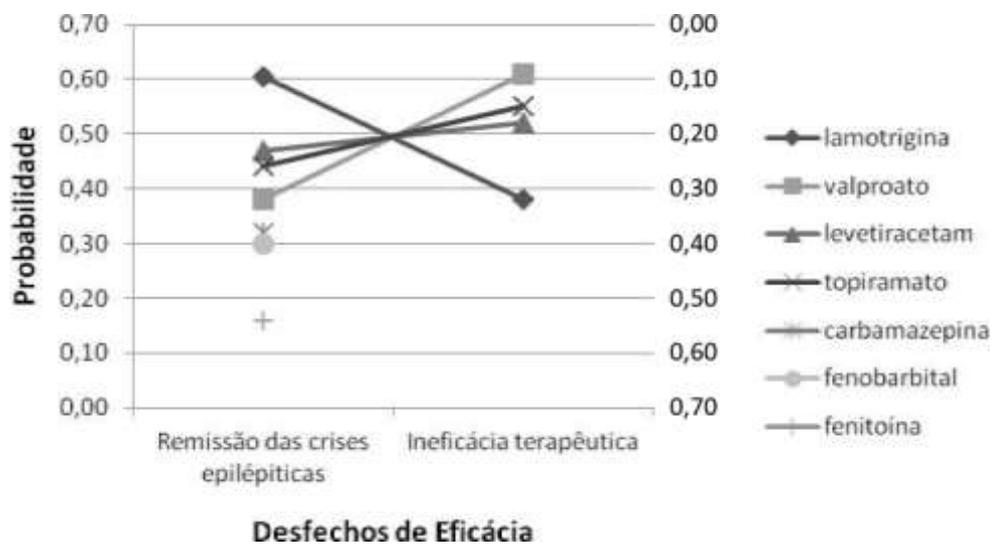


Figura 15. Ranking de probabilidade de cada fármaco anti-epilético ser a melhor opção nos desfechos de eficácia para o tratamento de crises tônico-clônica, tônica ou clônica generalizadas.

Desta forma, verifica-se que, em termos de eficácia, o VPA continua sendo uma opção adequada para o tratamento de crises epiléticas tônico-clônicas, tônicas e clônicas

generalizadas, principalmente pelo fato de que por ser um FAE de primeira geração apresenta custo reduzido. Além disso, devido ao acúmulo de experiências decorrentes das décadas de utilização do mesmo, os profissionais de saúde sentem-se seguros no manejo da terapia com o VPA. No entanto, embora mais dispendiosos, o uso da LTG, LEV e TPM em monoterapia podem ser plenamente justificado para o tratamento desses pacientes, uma vez que apresentaram um perfil de eficácia similar ao do VPA, e ainda com o indicativo de que apresentam maior probabilidade do paciente ficar livre das crises epiléticas tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas (Figura 15). Destaca-se que a LTG, LEV e TPM apresentam baixo potencial de indução enzimática (KOSSOFF, 2010; PERUCCA, TOMSON, 2011; SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010), reduzindo assim o número de interações, o que pode ser um aspecto favorável à escolha dos mesmos quando o paciente utilizar outros fármacos.

Apesar da CBZ e PB serem efetivos para o tratamento de crises epiléticas tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas (Tabela 6), o *ranking* de probabilidades (Figura 15) mostrou que estes FAE, junto com a PHT, possuem as menores probabilidades de serem as melhores opções para tornar o paciente livre de crises, razão pela qual a CBZ é o tratamento preferencial de crises focais e não de crises generalizadas (MARSON et al., 2002).

4.4.2 Crises de ausência

As meta-análises de MTC das crises de ausências incluíram apenas três estudos (Tabela 7) e não houve inconsistência entre os mesmos (Apêndice K). As evidências encontradas apontam que não há diferença na eficácia da LTG e da ESM comparadas com o VPA (Figuras 16 e 17), dessa forma verifica-se que esses três FAE são eficazes no tratamento de crises de ausência.

No entanto, o *ranking* de eficácia (Figura 18) aponta que a ESM é o fármaco que apresenta a maior probabilidade de deixar o paciente livre de crises de ausências (52%). Embora seja uma posição próxima à do VPA (47%), é superior à LTG (37%), o que destaca a informação apontada na meta-análise, a qual traz evidência de que o paciente com crise de ausência que utiliza ESM tem maior chance de ficar livre de crises do que o paciente que utiliza LTG [OR: 0,31 (ICr 95%: 0,11; 0,91)] (Tabela 7). Dessa forma, a ESM é eficaz no tratamento de crises de ausência, e possui um perfil de eficácia equivalente ao VPA, apesar do

VPA apresentar menor probabilidade do paciente deixar o tratamento por ineficácia terapêutica.

Tabela 7. Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepiléticos (FAE) no tratamento das crises de ausência generalizadas (três estudos, 94 pacientes).

Ineficácia terapêutica	0,31		0,83		Remissão das crises epilêpticas
	etosuximida	(0,11; 0,91)	lamotrigina	(0,30; 2,01)	
	0,17		2,64		
	(0,02; 1,72)		(0,96; 6,33)		
	0,99	5,65 (0,84; 7,92)	valproato		
	(0,10; 8,97)				

Legenda: Os dados apresentados são o *Odds Ratio* meta-analítico (OR) associado ao intervalo de credibilidade 95% (ICr 95%). O OR expressa quantas vezes a chance da resposta de um tratamento equivale à chance da resposta de um outro tratamento comparativo. No desfecho Remissão das crises epilêpticas, OR menor que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita, enquanto que no desfecho Ineficácia terapêutica, OR maior que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita. No entanto, é fundamental a avaliação do respectivo ICr 95%, uma vez que quando esse intervalo contém o valor 1 não temos evidência que um tratamento difere do outro. Os dados sublinhados identificam os ICr 95% que não passaram pelo 1 e portanto há evidências de diferença do efeito entre os dois FAE comparados.

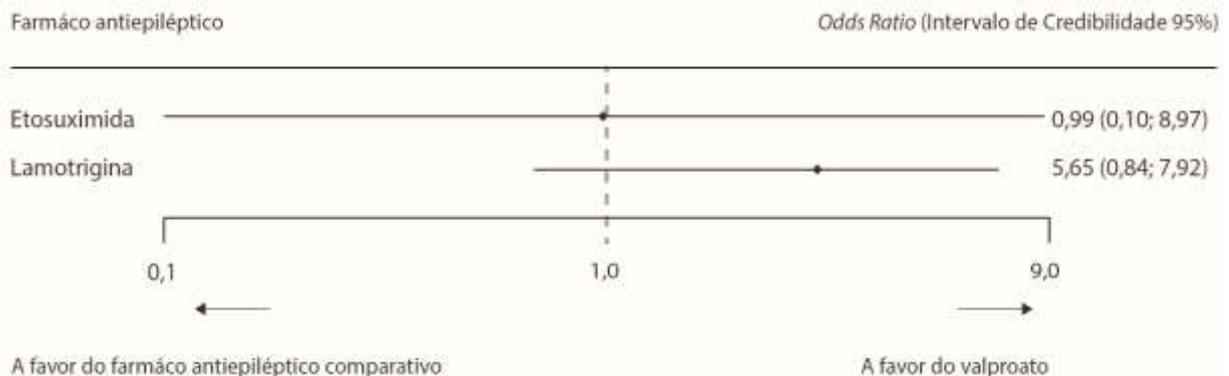


Figura 16. *Forest plot* da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Remissão das crises epilêpticas no tratamento das crises de ausência em comparação com o valproato.

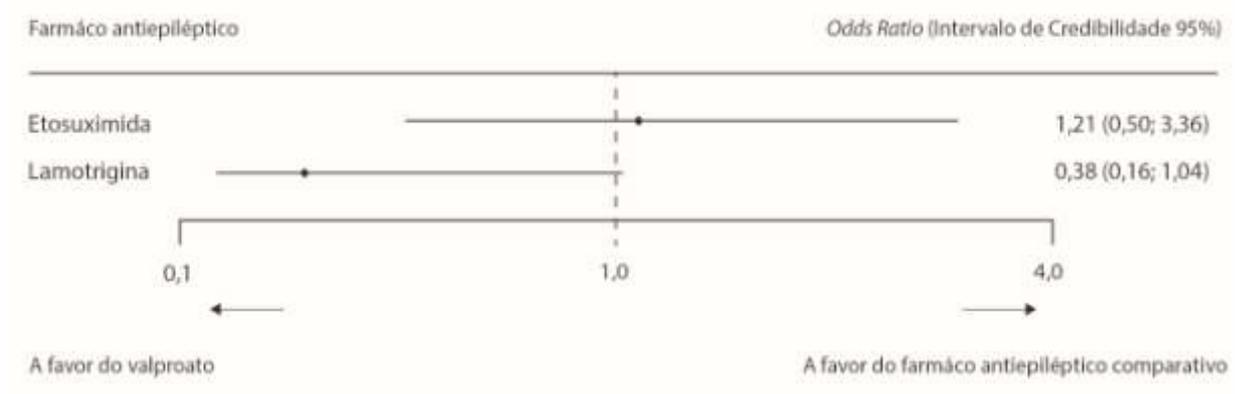


Figura 17. Forest plot da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Ineficácia terapêutica no tratamento das crises de ausência em comparação com o valproato.

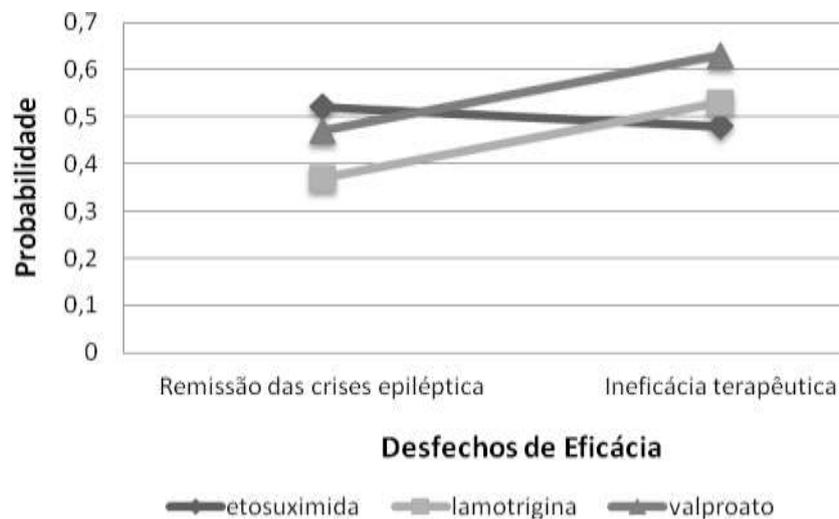


Figura 18. Ranking de probabilidade de cada fármaco antiepiléptico ser a melhor opção nos desfechos de eficácia para o tratamento de crises de ausência.

4.4.3 Crises mioclônicas

A epilepsia mioclônica juvenil é responsável por até 10% de todas as epilepsias e em 80% dos casos desenvolve-se entre 12 e 18 anos de idade (sempre entre 6 e 25 anos). A principal característica é a ocorrência de mioclonias breves, que afetam principalmente os ombros e braços, e são mais frequentes na primeira hora após o acordar. No que tange ao tratamento das crises mioclônicas, o VPA é considerado o tratamento padrão, como nos outros tipos de epilepsia generalizada (GENTON et al., 2005). Na presente revisão, os estudos de Levisohn e Holland (2007) e Machado et al. (2013) estudaram a eficácia do TPM e VPA; VPA e LTG, respectivamente, em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. O estudo de Levisohn et al. (2007) não encontrou evidências de diferença entre o VPA e o TPM nos desfechos Remissão das crises epilépticas [OR: 0,26 (ICr 95%: 0,04; 1,72)] e Ineficácia terapêutica [OR: 2,71 (ICr 95%: 0,12; 62,55)], no entanto, esse ensaio clínico apresentou alto risco de viés na avaliação de qualidade (Tabela 5). O estudo de Machado et al. (2013), avaliado como risco baixo de viés metodológico, também não encontrou evidências de diferença na risco do paciente que utilizam VPA ou LTG abandonar o tratamento devido à ineficácia terapêutica [OR: 2,33 (ICr 95%: 0,09; 59,24)].

4.6 Espasmos infantis

Espasmos infantis é uma síndrome grave com uma incidência de 1-2 por 4000 nativos. No tipo mais comum, há ativação súbita dos músculos flexores dos braços e pernas (KOSSOFF, 2010; SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010). O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) foi a primeira opção de tratamento aprovada para espasmos infantis (HUSSAIN et al., 2014).

Quanto aos FAE, ensaios clínicos controlados randomizados são escassos devido principalmente às dificuldades práticas e éticas da realização de estudos com crianças. Os registros da eficácia da VGB sobre os espasmos infantis datam 1991, quando 68 pacientes que tinham falhado com outras terapias foram tratados com VGB como terapia adjuvante ao ACTH, e 29 deles (43%) apresentaram resolução completa dos espasmos (GO et al., 2012). Atualmente, apesar do risco de redução do campo visual causado por este fármaco, a VGB é o FAE de escolha para crianças com espasmos infantis (PELLOCK, 2011). No presente estudo,

apenas o ensaio clínico randomizado de Fallah et al. (2014) incluiu pacientes com espasmos infantis. Na comparação entre TPM e NTZ (Tabela 5), o TPM mostrou eficácia superior ao NTZ [0,21 (ICr 95%: 0,05; 0,80)], no entanto nenhum desses dois FAE são tratamento padrão para espasmos infantis e portanto, não são comparadores adequados para esta categoria.

4.7 Tolerabilidade dos FAE

Durante a escolha do FAE, a eficácia necessita ser ponderada pela tolerabilidade dos mesmos, a fim de assegurar a manutenção e a adesão do paciente à farmacoterapia prescrita. Nesse sentido, dos 71 estudos incluídos nesta revisão sistemática, 58 apresentaram o desfecho de tolerabilidade estudado, número de pacientes que interromperam o tratamento com o FAE devido à RAM intoleráveis, totalizando 15417 pacientes com epilepsia. As características e os resultados desses estudos estão descritos na Tabela 8.

Após a exclusão dos estudos com alto risco de viés (Apêndice D), 12886 pacientes, de 43 ensaios clínicos randomizados, foram incluídos na meta-análise de MTC de tolerabilidade final. As medidas meta-analíticas relativas de tolerabilidade entre os FAE estudados estão relacionadas na Tabela 9. Destaca-se que o modelo estatístico não apresentou inconsistência entre as comparações (Apêndice L).

Como já foi mencionado na seção 4.2, os resultados foram robustos e, consequentemente, confiáveis frente as análises de sensibilidade por faixa etária, cegamento e período de manutenção do tratamento igual ou maior que 24 e 48 semanas (Apêndice M).

A Figura 19 apresenta a rede formada pelas comparações diretas entre os diferentes FAE estudados nesta revisão sistemática. A representação dessas redes evidencia que não há estudos de qualidade publicados comparando vários FAE o que destaca a necessidade da comparação indireta dos fármacos. A LTG foi o FAE mais estudado, onde observa-se que o mesmo foi comparado com a CBZ em 10 estudos e com o VPA por seis.

Tabela 8. Características dos estudos incluídos na análise da tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos (n=58) (Apêndice N).

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfecho de Tolerabilidade	Risco de viés
					Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis (%)	
Andrade et al., 2009 (Cuba)	Crianças	43	90	Não informado	clobazam: 5,5; carbamazepina: 4,0	Incerto
Banu et al., 2007 (Bangladesh)	Crianças	108	48	Duplo cego	carbamazepina: 5,5; fenobarbital: 3,7	Baixo
Baulac et al., 2012 (vários)	Adultos	583	26–78	Duplo cego	carbamazepina: 11,7; zonisamida: 11,0	Baixo
Bill et al., 1997 (vários)	Adultos	287	48	Duplo cego	oxcarbazepina: 3,5; fenitoína: 11,1	Baixo
Biton et al., 2001 (EUA)	Adultos	133	24	Duplo cego	valproato: 8,8; lamotrigina: 13,8	Incerto
Borggraefe et al., 2013 (Alemanha)	Crianças	44	24	Duplo cego	levetiracetam: 4,5; sultiam: 22,7	Baixo
Brodie et al., 1995 (vários)	Adultos	260	48	Duplo cego	carbamazepina: 35,6; lamotrigina: 3,3	Incerto
Brodie et al., 1999 (Escócia)	Adultos	150	24	Duplo cego	carbamazepina: 41,6; lamotrigina: 17,6	Incerto
Brodie et al., 2002 (vários)	Adultos	309	24	Duplo cego	gabapentina: 10,7; lamotrigina: 15,2	Incerto
Brodie et al., 2007 (vários)	Adultos	579	26	Duplo cego	carbamazepina: 10,7; levetiracetam: 15,2	Baixo
Canadian Study Group for Childhood Epilepsy, 1998 (Canadá)	Crianças	235	48	Duplo cego	clobazam: 4,2; carbamazepina: 1,6; fenitoína: 10,5	Incerto
Chadwick et al., 1998 (vários)	Adultos	292	24	Duplo cego	carbamazepina: 24,3; gabapentina: 8,9	Baixo
Chadwick et al., 1999 (vários)	Adultos	459	24	Duplo cego	carbamazepina: 26,5; vigabatrina: 18,7	Incerto
Chen et al., 1996 (China)	Crianças	76	48	Não informado	carbamazepina: 4; valproato: 0,0; fenobarbital: 8,7	Alto
Christe et al., 1997 (vários)	Adultos	249	48	Duplo cego	oxcarbazepina: 11,7; valproato: 8,2	Baixo
Consoli et al., 2012 (vários)	Adultos	128	54	Aberto	carbamazepina: 6; levetiracetam: 4,8	Incerto
Coppola et al., 2007 (Itália)	Crianças	39	48-96	Aberto	oxcarbazepina: 0,0; levetiracetam: 4,7	Incerto
Craig et al., 1994 (Inglaterra)	Adultos	47	44	Simples cego	valproato: 11,1; fenitoína: 30,0	Incerto
Dam et al., 1989 (vários)	Adultos	235	48	Duplo cego	oxcarbazepina: 13,8; carbamazepina: 25,0	Incerto
Eun et al., 2012 (Coreia)	Crianças	84	24	Simples cego	carbamazepina: 7,3; lamotrigina: 6,9	Incerto

continuação

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfecho de Tolerabilidade	Risco de viés
					Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis (%)	
Faught et al., 1993 (vários)	Adultos	111	16	Duplo cego	felbamato: 10,7; valproato: 5,4	Alto
Feksi et al., 1991 (Quênia)	Crianças e Adultos	302	48	Não informado	carbamazepina: 5,3; fenobarbital: 3,3	Incerto
Forsythe et al., 1991 (Inglaterra)	Crianças	64	48	Não informado	carbamazepina: 17,4; valproato: 0,0; fenitoína: 5,0	Incerto
Gilad et al., 2007 (Israel)	Adultos	64	48	Aberto	carbamazepina: 31,2; lamotrigina: 3,1	Alto
Glauser et al., 2013 (EUA)	Crianças	451	48	Duplo cego	valproato: 32,9; etosuximida: 24,7; lamotrigina: 19,8	Baixo
Guerreiro et al., 1997 (vários)	Crianças	193	48	Duplo cego	oxcarbazepina: 2,0; fenitoína: 14,58	Baixo
Heller et al., 1995 (Inglaterra)	Adultos	243	144	Aberto	carbamazepina: 11,4; valproato: 4,9; fenobarbital: 22,4; fenitoína: 3,1	Incerto
Kang et al., 2007 (vários)	Crianças	112	28	Simples cego	topiramato: 8,6; carbamazepina: 11,1	Alto
Kaushal et al., 2006 (Índia)	Crianças	48	28	Não informado	clobazam: 0,0; fenitoína: 28,5	Alto
Kwan et al., 2009 (China)	Adultos	81	48	Aberto	valproato: 11,3; lamotrigina: 16,2	Incerto
Kwan et al., 2011 (vários)	Adultos	660	52	Duplo cego	pregabalina: 11,5; lamotrigina: 10,3	Baixo
Kälviäinen et al., 1995 (China)	Adultos	100	48	Não informado	carbamazepina: 24,0 vigabatrina: 0,0	Incerto
Lee et al., 2011 (Coreia)	Adultos	110	40	Aberto	carbamazepina: 13,2; lamotrigina: 7,0	Incerto
Levisohn et al., 2007 (EUA)	Adultos	28	12	Aberto	topiramato: 10,5; valproato: 11,1	Alto
Machado et al., 2013 (Cuba)	Adultos	72	96	Não informado	valproato: 29,0; lamotrigina: 9,7	Baixo
Marson et al., 2007a (Reino Unido)	Crianças e Adultos	1721	288	Aberto	carbamazepina: 27,7; gabapentina: 15,5; lamotrigina: 16,2; oxcarbazepina: 24,2; topiramato: 27,6	Incerto
Marson et al., 2007b (Reino Unido)	Crianças e Adultos	716	288	Aberto	lamotrigina: 3,9; topiramato: 10,0; valproato: 5,6	Incerto
Mattson et al., 1985 (EUA)	Adultos	622	144	Duplo cego	carbamazepina: 27,1; fenobarbital: 33,5; fenitoína: 28,5; primidona: 48,3	Baixo

continuação

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfecho de Tolerabilidade	Risco de viés
					Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis (%)	
Nieto-Barrera et al., 2001 (vários)	Crianças e Adultos	618	7-24	Não informado	carbamazepina: 13,4; lamotrigina: 9,1	Incerto
Pal et al., 1998 (Índia)	Crianças	94	76	Não informado	fenobarbital: 2,1; fenitoína: 0	Alto
Privitera et al., 2003 (vários)	Crianças e Adultos	621	24	Duplo cego	topiramato: 10,0; carbamazepina: 7,9; valproato: 11,5	Incerto
Ramsay et al., 1992 (vários)	Crianças e Adultos	136	24	Aberto	valproato: 3,5; fenitoína: 14,0	Alto
Ramsay et al., 2010 (vários)	Adultos	261	4	Duplo cego	topiramato: 6,0; fenitoína: 12,5	Alto
Reunanen et al., 1996 (vários)	Adultos	343	26	Aberto	carbamazepina: 10,2; lamotrigina: 4,4	Incerto
Rossetti et al., 2014 (Suíça)	Adultos	52	48	Aberto	pregabalina: 7,4; levetiracetam: 4,0	Alto
Rowan et al., 2005 (vários)	Adultos	593	52	Duplo cego	carbamazepina: 69,3; gabapentina: 37,1; lamotrigina: 18,1	Baixo
Saetre et al., 2007 (vários)	Adultos	186	36	Duplo cego	carbamazepina: 25,2; lamotrigina: 13,8	Incerto
Silva et al., 1996 (Inglaterra)	Crianças	167	176	Não informado	carbamazepina: 3,7; valproato: 4,1; fenobarbital: 60,0; fenitoína: 9,25	Incerto
So et al., 1992 (EUA)	Adultos	33	24	Duplo cego	carbamazepina: 5,9; valproato: 12,5	Baixo
Steiner et al., 1999 (Inglaterra)	Adultos	96	48	Duplo cego	lamotrigina: 15,1; fenitoína: 18,9	Baixo
Steinhoff et al., 2005 (Alemanha)	Adultos	176	24	Aberto	carbamazepina: 19,3; lamotrigina: 7,9	Alto
Stephen et al., 2007 (Escócia)	Adultos	225	48	Duplo cego	valproato: 23,2; lamotrigina: 13,1	Incerto
Tanganelli et al., 1996 (Itália)	Adultos	51	16	Não informado	carbamazepina: 4,0; vigabatrina: 3,8	Alto
Trinka et al., 2013 (vários)	Adultos	992	50	Aberto	carbamazepina: 18,8; levetiracetam: 9,9	Alto
Turnbull et al., 1985 (Inglaterra)	Adultos	44	96	Não informado	valproato: 0,0; fenitoína: 3,2	Incerto
Verity et al., 1995 (vários)	Crianças	260	144	Não informado	carbamazepina: 6,15; valproato: 6,1	Alto

conclusão

Autor, ano de publicação (país)	Faixa etária	Tamanho amostral	Duração do período de manutenção do tratamento (semanas)	Cegamento	Desfecho de Tolerabilidade	Risco de viés
					Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis (%)	
Werhahn et al., 2015 (vários)	Adultos	361	48	Duplo cego	carbamazepina: 2,4; levetiracetam: 3,3; lamotrigina: 1,7	Baixo
Zamponi et al., 1999 (Itália)	Crianças	70	96	Aberto	carbamazepina: 3,1; vigabatrina: 2,6	Alto

Na análise dos resultados meta-analíticos observa-se que o PB e a PRM apresentaram maior propensão para causar RAM intoleráveis do que a maioria FAE estudados (Tabela 9). Tendo em vista que estes medicamentos são barbitúricos, estes resultados eram esperados uma vez que as RAM sobre o sistema nervoso central, como a redução da cognição, por exemplo, são bem relatados na prática clínica, limitando o uso crônico desses fármacos (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010).

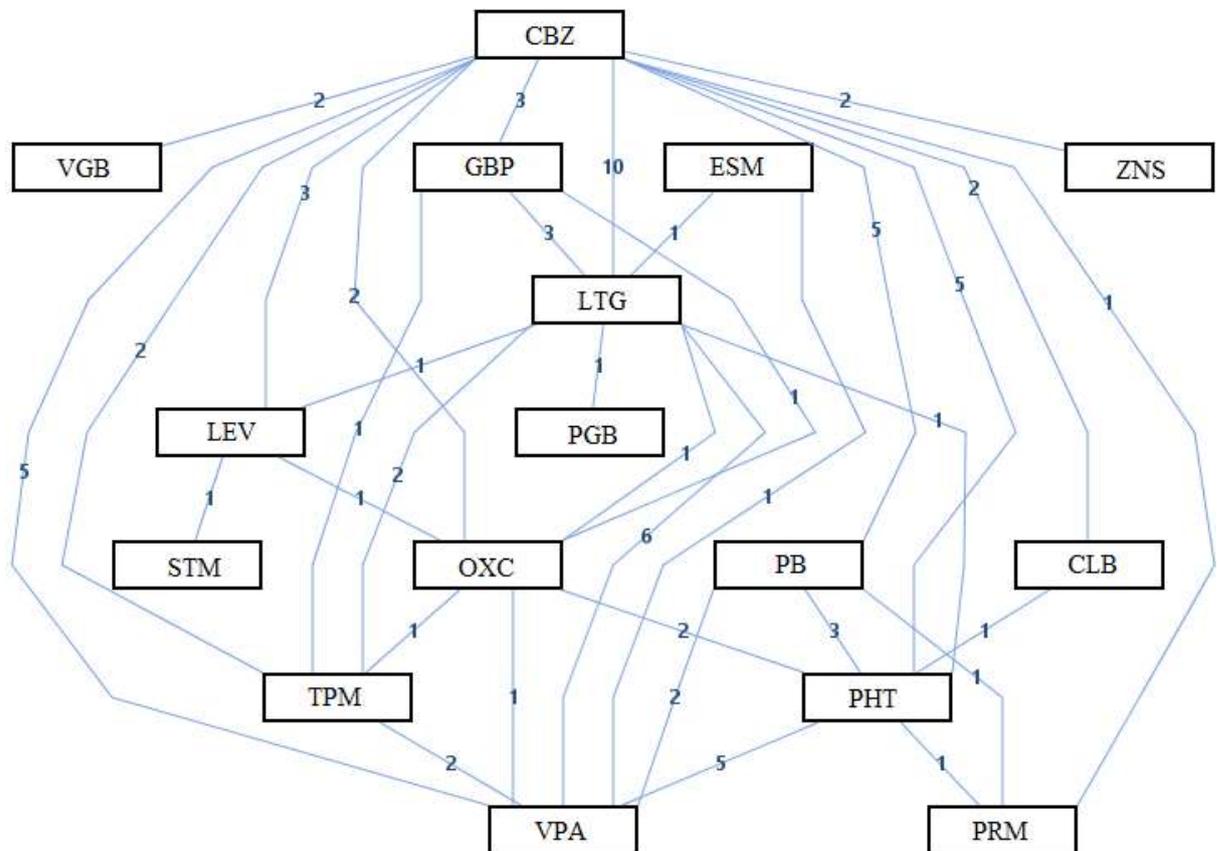


Figura 19. Rede de comparações diretas formada na análise de tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos no desfecho Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis sem os estudos avaliados com alto risco de viés.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato, ZNS: zonisamida.

Tabela 9. Meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos da tolerabilidade dos fármacos (FAE) antiepilépticos (43 estudos, 12886 pacientes).

CBZ	<u>0,24</u> (0,08; 0,74)	0,48 (0,18; 1,18)	<u>0,42</u> (0,25; 0,67)	<u>0,41</u> (0,29; 0,55)	0,88 (0,45; 1,80)	<u>0,55 (0,31; 0,90)</u>	<u>2,22 (1,30; 4,09)</u>	1,28 (0,84; 1,97)	0,43 (0,17; 1,05)	<u>3,17 (1,37; 7,39)</u>	0,10 (0,00; 1,16)	0,82 (0,50; 1,31)	0,64 (0,41; 0,90)	0,37 (0,13; 0,80)	1,15 (0,47; 3,32)
	CLB	2,00 (0,46; 8,64)	1,76 (0,51; 6,03)	1,71 (0,53; 5,56)	3,74 (1,02; 14,40)	2,29 (0,67; 7,95)	<u>9,26 (2,82; 33,45)</u>	<u>5,38 (1,76; 17,11)</u>	1,81 (0,44; 7,57)	<u>13,32</u> (3,45; 52,40)	0,40 (0,02; 6,34)	<u>3,46 (1,03; 11,68)</u>	2,65 (0,81; 8,80)	1,51 (0,33; 6,12)	<u>4,92 (1,12; 21,99)</u>
	ESM	0,88 (0,32; 2,42)	0,86 (0,35; 2,15)	1,85 (0,60; 6,36)	1,15 (0,40; 3,18)	<u>4,59 (1,71; 15,06)</u>	<u>2,68 (1,01; 7,42)</u>	0,91 (0,25; 3,26)	<u>6,58 (2,00; 24,51)</u>	0,20 (0,01; 2,91)	1,73 (0,62; 4,63)	1,33 (0,53; 3,30)	0,77 (0,19; 2,53)	2,41 (0,70; 10,48)	
	GBP		0,98 (0,60; 1,60)	2,11 (0,95; 5,08)	1,31 (0,66; 2,47)	<u>5,27 (2,66; 12,05)</u>	<u>3,05 (1,70; 5,81)</u>	1,03 (0,38; 2,81)	<u>7,56 (2,94; 21,26)</u>	0,23 (0,01; 2,96)	<u>1,97 (1,07; 3,69)</u>	1,52 (0,86; 2,64)	0,87 (0,29; 2,17)	<u>2,75 (1,02; 9,22)</u>	
	LTG			2,15 (1,06; 4,70)	1,33 (0,75; 2,29)	<u>5,42 (3,00; 10,76)</u>	<u>3,13 (1,98; 5,04)</u>	1,06 (0,43; 2,53)	<u>7,71 (3,30; 19,64)</u>	0,24 (0,01; 2,91)	<u>2,02 (1,23; 3,28)</u>	<u>1,55 (1,05; 2,24)</u>	0,89 (0,32; 2,04)	<u>2,82 (1,12; 8,43)</u>	
	LEV			0,62 (0,24; 1,40)	<u>2,50 (1,05; 6,26)</u>	1,44 (0,63; 3,18)	0,49 (0,16; 1,33)	<u>3,57 (1,19; 10,66)</u>	0,11 (0,01; 1,13)	<u>0,93 (0,39; 2,07)</u>	0,72 (0,31; 1,53)	0,41 (0,11; 1,15)	1,30 (0,42; 4,43)		
	OXC				<u>4,06 (2,01; 9,37)</u>	<u>2,33 (1,35; 4,35)</u>	0,79 (0,29; 2,32)	<u>5,75 (2,33; 16,06)</u>	0,18 (0,01; 2,32)	1,51 (0,81; 2,91)	1,16 (0,66; 2,06)	0,67 (0,22; 1,70)	2,10 (0,75; 7,22)		
	PB				0,58 (0,30; 1,02)	<u>0,19 (0,06; 0,54)</u>	1,44 (0,55; 3,33)	<u>0,04 (0,00; 0,53)</u>	<u>0,37 (0,17; 0,73)</u>	<u>0,29 (0,14; 0,53)</u>	0,29 (0,14; 0,53)	0,16 (0,05; 1,44)	0,52 (0,18; 1,62)		
	PHT					<u>0,34 (0,12; 0,89)</u>	<u>2,45 (1,05; 5,88)</u>	<u>0,07 (0,00; 0,93)</u>	0,64 (0,36; 1,12)	<u>0,50 (0,30; 0,78)</u>	0,29 (0,09; 1,69)	0,90 (0,33; 2,77)			
	PGB					<u>7,28 (2,20; 26,76)</u>	0,22 (0,01; 2,97)	<u>0,26 (0,10; 0,66)</u>	1,90 (0,70; 5,14)	<u>0,12 (0,03; 0,47)</u>	0,84 (0,21; 2,74)	2,65 (0,78; 10,75)			
	PRM							<u>0,03 (0,00; 0,41)</u>	<u>0,26 (0,10; 0,66)</u>	<u>0,20 (0,08; 0,47)</u>	0,36 (0,11; 1,43)				
	STM								8,60 (0,68; 8,73)	6,64 (0,51; 7,07)	3,81 (0,25; 7,84)	12,29 (0,91; 2,41)			
	TPM									0,77 (0,46; 1,28)	0,45 (0,14; 1,10)	1,40 (0,50; 4,57)			
	VPA										0,58 (0,20; 1,35)	1,81 (0,71; 5,78)			
	VGB											3,15 (0,99; 4,52)			
	ZNS														

Legenda: Os dados apresentados são o *Odds Ratio* meta-analítico (OR) associado ao intervalo de credibilidade 95% (ICr 95%). O OR expressa quantas vezes a chance da resposta de um tratamento equivale à chance da resposta de um outro tratamento comparativo. OR maior que 1 favorece o primeiro FAE da esquerda para a direita. No entanto, é fundamental a avaliação do respectivo ICr 95%, uma vez que quando esse intervalo contém o valor 1 não temos evidência que um tratamento difere do outro. Os dados sublinhados identificam os ICr 95% que não passaram pelo 1 e portanto há evidências de diferença do efeito entre os dois FAE comparados.

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PHT: fenitoína, PGB: pregabalina, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VPA: valproato, VGB: vigabatrina, ZNS: zonisamida.

A Figura 20 destaca que os pacientes que utilizam CLB, GBP, LTG, OXC, VPA e VGB apresentam menor chance de abandonar do tratamento pela ocorrência de RAM intoleráveis do que o pacientes que utilizam a CBZ. Por outro lado, quando comparado com o VPA, apenas os pacientes que utilizaram a LTG apresentaram vantagens significativas no quesito de tolerabilidade (Figura 21).

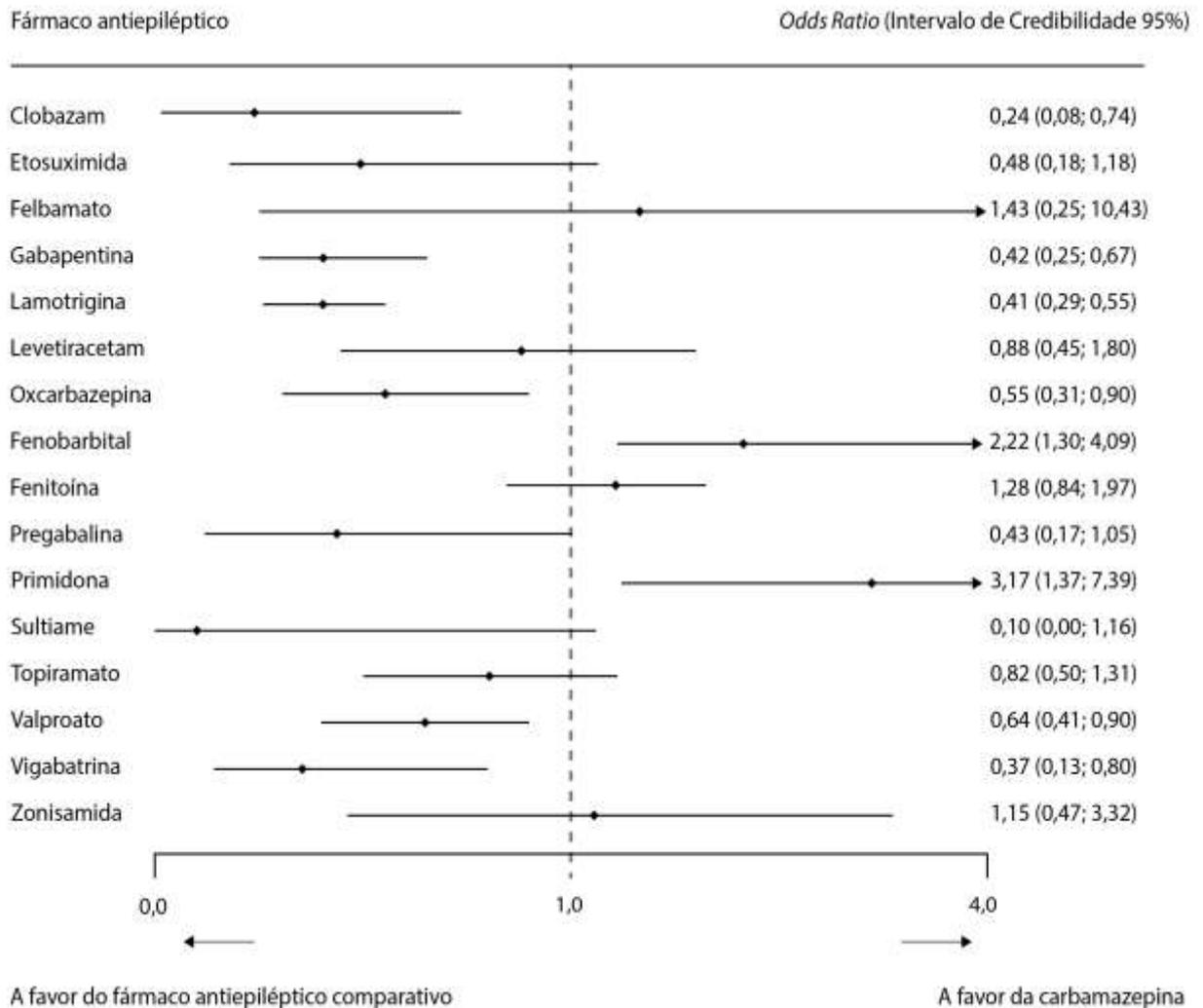


Figura 20. *Forest plot* da meta-análise de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Param o tratamento devido à reações adversas intoleráveis em comparação com a carbamazepina.

do uso desses FAE, a principal limitação deve-se ao baixo perfil de eficácia do uso em monoterapia, como foi evidenciado pela Figura 10.

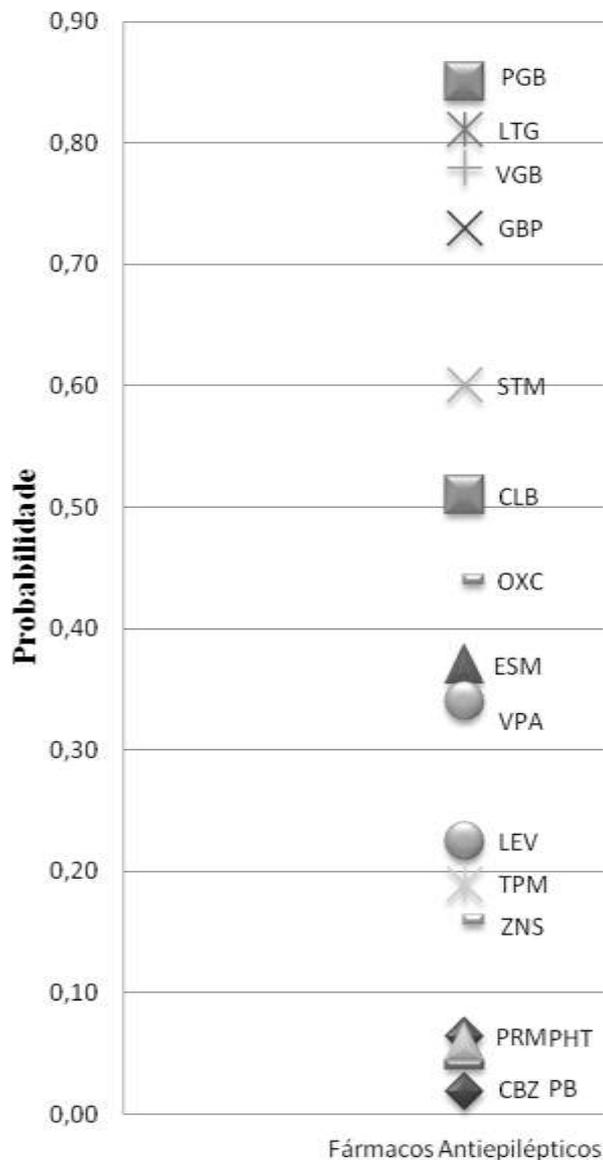


Figura 22. Ranking de probabilidade de cada fármaco antiepiléptico ser a melhor opção no desfecho de tolerabilidade (Número de pacientes que interromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis).

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproato, ZNS: zonisamida.

Apesar da VGB estar associada à baixa necessidade de interromper o tratamento por causa de RAM intoleráveis, quando houver a necessidade de uso desse FAE, o paciente precisará ser acompanhado por outros profissionais de saúde devido ao risco de estreitamento do campo visual. Dados da literatura mostram que cerca de 18% dos pacientes pediátricos e 36% dos adultos podem ter esta manifestação clínica (KÄLVIÄINEN; NOUSIAINEN, 2001; MICROMEDEX, 2014). As alterações retinianas decorrentes da VGB são dependentes da dose utilizada, como a maioria das RAM causadas pelos FAE, podendo ser utilizada em dosagem reduzida (MONTEIRO; SCAPOLAN, 2000). Embora a dose máxima da VGB seja 6 g/dia para os pacientes adultos (SAIDÓN; KOCHEN; GHERPELLI, 2014), 25% dos pacientes apresentam controle das crises com a dose de 3 g/dia (BERAN et al., 1996). A dose inicial para adultos é de 250-500 mg uma/duas vezes por dia, e a titulação da dose deve ser realizada com o aumento de 250-500 mg a cada 1-2 semanas (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010). Talvez seja essa a razão da VGB ter ficado bem posicionada no ranqueamento de tolerabilidade do presente estudo.

O CLB é um benzodiazepínico, classe farmacológica conhecida pelo amplo perfil de RAM no sistema nervoso central, como a sedação (NG et al., 2011), o que limita a utilização crônica dos mesmos. No entanto, o CLB apresentou um bom perfil de tolerabilidade (51%) com uma baixa tendência para produzir RAM intolerável, quando comparados a outros FAE (Figura 22).

A LTG é um fármaco que age bloqueando os canais de sódio, mas também inibe a liberação de glutamato (MARSON et al., 2007) e tem sido estudada extensivamente tanto na epilepsia focal quanto na generalizada. No presente estudo, a LTG esteve entre os FAE com melhor perfil de eficácia no tratameto de crises parciais e tônico-clônicas, tônica e clônicas generalizadas, e além disso apresentou 81% de probabilidade de ser a melhor opção no desfecho de tolerabilidade (Figura 22). Embora este medicamento seja mais oneroso do que CBZ e o VPA (DRUGS.COM, 2016), e tão eficaz quanto eles, é mais tolerável aos pacientes, sugerindo que seja uma boa opção de tratamento em monoterapia de epilepsia focal, tônico-clônica, tônica e clônicas generalizadas.

Juntamente com a LTG, a CBZ, OXC, LEV, TPM e VPA destacaram-se pelo perfil de eficácia adequado ao tratamento de crises parciais, e o LEV, TPM e VPA também mostram-se eficazes em crises tônico-clônicas, tônicas e clônicas. Entretanto estes FAE obtiveram posições inferiores à metade da probabilidade de ser um FAE tolerável aos pacientes com epilepsia (Figura 22). A OXC, embora apresente RAM semelhantes à CBZ (ARYA et al., 2014), mostrou um melhor perfil de tolerabilidade (*ranking* = 44%). Enquanto que a CBZ

apresentou o maior risco do paciente interromper o tratamento por causa de RAM intolerável (2%) (Figura 22). Apesar da OXC, LEV e TPM terem apresentado um perfil de tolerabilidade melhor do que CBZ, são significativamente mais onerosos do que este FAE. No entanto, são menos toleráveis e com custo equivante à LTG (DRUGS.COM, 2016).

Também posicionada no *ranking* de tolerabilidade abaixo dos 50%, a ESM apresentou praticamente a mesma probabilidade do VPA de ser a melhor opção para o desfecho Interromperam o tratamento devido à RAM intoleráveis, 36% e 35% respectivamente (Figura 22). A ESM é útil no tratamento de crises de ausência e para o tratamento deste tipo de crises possui um perfil de eficácia muito parecido com o VPA, apesar do VPA apresentar menor probabilidade do paciente deixar o tratamento por ineficácia terapêutica (Figura 18). No entanto, o uso da ESM fica limitado quando os pacientes apresentam mais de um tipo de crise, como por exemplo crises tônico-clônicas e ausência, devido a eficácia restrita da ESM às crises de ausência (SATO et al., 1982), o que reforça o benefício do uso do VPA para estes pacientes. Mas, além da boa eficácia no tratamento das crises de ausência, a ESM destaca-se como boa opção para o tratamento de pacientes com risco de hepatotoxicidade (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010).

4.8 Considerações Finais

A ferramenta *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) foi desenvolvida para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas e instrumentalizar a prática de cuidados de saúde baseada em evidências, tendo em vista a proliferação de revisões sistemáticas (SHEA et al., 2007). Nesse sentido, dentre os 11 itens avaliados pelo checklist do AMSTAR, esta revisão sistemática obteve o escore 8 (Figura 23). Os três itens não pontuados estão relacionados à ausência de publicação do protocolo de estudo e da lista de referências de todos os artigos identificados, e pela busca de estudos não ter contemplado a "literatura cinza" (Apêndice N). A lista de artigos identificados não foi anexada neste trabalho devido ao espaço ocupado por 18874 referências. Ao passo que o protocolo e a busca na literatura cinza não foram realizados devido ao tempo limitado para a realização do curso de mestrado.



Figura 23. Escore obtido na avaliação do *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) (SHEA et al., 2007).

A análise de tolerabilidade realizada nesta revisão sistemática não avaliou quais são as RAM que geram a interrupção do tratamento, no entanto o perfil de RAM de cada FAE é amplamente descrito na literatura (RUGG-GUNN; SANDER, 2012). Dentre as comparações de tolerabilidade mais comuns nesta revisão cita-se a CBZ e a LTG. As RAM mais frequentes da CBZ são prurido, sedação, ganho de peso, nistagmo, sintomas gastrointestinais, problemas de marcha, alteração de humor, tremores, distúrbios cognitivos, diplopia e impotência. Enquanto que dentre as RAM da LTG destacam-se cefaleia, náuseas, vômitos, diplopia, tonturas, ataxia e tremor (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2010).

Vale ressaltar que todos os ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram uma fase inicial de titulação da dose do FAE, e isso é importante na análise de tolerabilidade porque muitas reações adversas são relacionadas à com a dose, tais como *rash* cutâneo observado na CBZ e LTG. Dessa forma, a titulação lenta da dose reduz a incidência da maioria das RAM comuns dos FAE (PERUCCA; TOMSON, 2011), tal como realizada nos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

O perfil de RAM também pode ser utilizado a favor do paciente, uma vez que o tipo de crise tenha sido definido, além da escolha de medicamentos menos susceptíveis de causar problemas adicionais, algumas RAM podem ser usadas para ajudar o paciente com comorbidades. Exemplos incluem o uso do TPM e ZNS para pacientes obesos, ou PGB para aqueles que precisam ganhar peso (BRYSON; CARNEY, 2015).

Entre os estudos incluídos nas meta-análises, apenas dois deles (SAETRE et al., 2007; WERHAHN et al., 2015) utilizaram formulações de liberação controlada (CBZ-CR), o que tornou impossível avaliar o impacto dessas formulações na tolerabilidade dos FAE, no

entanto, as formulações de liberação controlada estão associadas com uma melhoria na tolerabilidade dos FAE de primeira geração, devido à redução de RAM que são associadas ao pico de concentração plasmática (DHALLA; BRUNI; SUTTON, 1991; MCCABE, 2006).

Outra limitação deste estudo caracteriza-se pela não inclusão do desfecho "*time to first seizure*" ("tempo para a primeira crise" - tradução própria), que é exibido por alguns estudos, em razão da ausência de padronização do tempo (número de semanas), uma vez que os desfechos variam muito entre os estudos (12, 24, 36 e 48 semanas) e são apresentados em gráficos. Assim, a coleta de tais dados torna-se inadequada e imprecisa. Tal imprecisão e ausência de padronização pode ser notada nas revisões sistemáticas já publicadas (Apêndice A) que fundamentaram seus resultados nestes desfechos e não conseguiram sumariá-los.

Não foi possível considerar o tipo de síndrome epiléptica na avaliação da eficácia dos FAE devido à inconsistência das informações apresentadas pelos estudos incluídos na presente revisão.

Além disso, este estudo não avaliou o impacto dos FAE na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia porque estes estudos são incipientes e utilizam métodos diferentes. Vale ressaltar que os dados da literatura mostraram que quanto maior a incidência de RAM, menor é a qualidade de vida do pacientes com epilepsia (ALEXANDRE JÚNIOR et al., 2011), enfatizando assim a importância dos nossos dados apresentados no ranqueamento de tolerabilidade dos FAE (Figura 22).

Nas últimas décadas o desenvolvimento tecnológico vem avançando em um ritmo acelerado e os profissionais convivem com a necessidade de atualização constante do conhecimento. Tendo em vista o dever de escolha adequada do FAE, a variedade de fármacos disponíveis e o grande número de artigos científicos publicados sobre os mesmos suscitaram a necessidade da realização de um estudo que possibilitasse essa sumarização. Nesse contexto, a ferramenta estatística utilizada, a meta-análise de MTC, permitiu a obtenção de medidas-resumo numéricas que puderam sintetizar as informações disponíveis sobre a eficácia e tolerabilidade de todos os FAE utilizados no tratamento das epilepsias focal e generalizada. Os dados consistentes obtidos com essa técnica proporcionaram a comparação simultânea de todos FAE, sem restrição à comparação com uma única intervenção ou com o placebo. Além disso, foi possível realizar um ranqueamento da eficácia e tolerabilidade dos FAE.

Como próximas etapas, acredita-se que a incorporação de desfechos econômicos à revisão sistemática, como a realização de análises de custo-efetividade, definirá a opção terapêutica que apresenta melhores resultados clínicos por unidade monetária investida,

representando a alternativa, além de segura, mais eficaz e eficiente para cada condição clínica considerada.

5. CONCLUSÕES

- Esta revisão sistemática possibilita uma visão geral e fornece evidências robustas sobre a eficácia e tolerabilidade relativa dos FAE usados em regimes de monoterapia em pacientes com epilepsia focal e generalizada, e compara-os com CBZ e VPA que são considerados o tratamento padrão para a epilepsia focal e generalizada, respectivamente.
- Ensaios clínicos randomizados avaliando o emprego de FAE em monoterapia no tratamento de epilepsia vêm sendo publicados há décadas. No tratamento das crises focais, os novos fármacos LEV, LTG, OXC, STM e TPM demonstraram possuir eficácia equivalente à CBZ, CLB e VPA. No entanto, CBZ apresentou o pior perfil de tolerabilidade devido à grande probabilidade do paciente abandonar o tratamento devido à RAM intoleráveis.
- Quanto ao tratamento das crises generalizadas, a LTG, LEV e TPM são tão efetivos quanto o VPA para o tratamento de crises generalizadas tônico-clônicas, tônicas e clônicas, sendo a LTG o fármaco que apresenta o melhor perfil de tolerabilidade.
- O VPA e a ESM constituem as melhores opções para o tratamento de crises de ausências, enquanto que a LTG mostrou-se menos efetiva.
- Para o tratamento de crises mioclônicas e espasmos infantis mais ensaios clínicos randomizados são necessários para fornecer boas evidências que possam guiar a decisão clínica dos profissionais de saúde.
- De maneira geral, dentre os FAE com bom perfil de eficácia, a LTG destacou-se com o melhor perfil de tolerabilidade, apresentando a menor probabilidade de ocorrer RAM intoleráveis.

DECLARAÇÃO DE AUSÊNCIA DE CONFLITOS DE INTERESSES

Declaro que não há conflitos de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmico, político, ou financeiro entre os autores da presente dissertação, intitulada: “Comparação da eficácia e tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos: revisão sistemática com meta-análises”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEXANDRE JR, V. et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. **Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with videotape**, Montrouge, v. 13, n.1, p. 56-60, 2011.
- ANDRADE, R. et al. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of rolandic epilepsy. **Revista de neurologia**, Barcelona, v. 49, n. 11, p. 581-586, 2009.
- ANTMAN, E.M. et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 268, n. 2, p. 240-248, 1992.
- ARYA, R. et al. Clobazam monotherapy for partial-onset or generalized-onset seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 10, 2014.
- ATALLAH, A.N. Systematic reviews of medical literature and metanalysis. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 114, p. 1285-1287, 1996.
- BALDONI, A. O. et al. Epilepsia. In: OBRIELI NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M. (Orgs). **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks, 2013a. p. 261-336.
- BANU, S.H. et al. Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 334, n. 7605, p. 1207, 2007.
- BAULAC, M. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Neurol**, London, v. 11, n. 7, p. 579-588, 2012.
- BEGHI, E.; PERUCCA, E. The management of epilepsy in the 1990s: acquisitions, uncertainties, and perspectives for future research. **Drugs**, New Zealand, v. 49, p. 680-694, 1995.
- BEN-MENACHEM, E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, s. 6, p. 13-18, 2004.
- BERAN, R.C. et al. A double blind placebo-controlled cross over study of vigabatrin 2 g/day and 3 g/day in uncontrolled partial seizures. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 5, p: 259-65, 1996.
- BERG, A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BILL, P.A. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 195-204, 1997.

BITON, V. et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 56, n. 2, p. 172-177, 2001.

BORGGRAEFE, I. et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: A double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 17, n. 5, p. 507-514, 2013.

BRODIE, M.J. et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: A double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 9, p.993-1000, 2002.

BRODIE, M.J. et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 68, n. 6, p. 402-408, 2007.

BRODIE, M.J.; OVERSTALL, P.W.; GIORGI, L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 37, n. 1, p.81-87, 1999.

BRODIE, M.J.; RICHENS, A.; YUEN, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Lancet**, London, v. 345, n. 8948, p. 476-479, 1995.

BRYSON, A. S.; Carney, P. W. Pharmacotherapy for epilepsy in the elderly. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, Melbourne, n. 45, p. 349–356, 2015.

BUCHER, H.C. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 50, n. 6, p. 983-691, 1997.

CALLAGHAN, N. et al. Comparative Study of Ethosuximide and Sodium Valproate in the Treatment of Typical Absence Seizures. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 24, p. 830-836, 1982.

CALLAGHAN, N. et al.. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 48, n. 7, p. 639-644, 1985.

CANADIAN STUDY GROUP FOR CHILDHOOD EPILEPSY. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 39, n. 9, p. 952-959, 1998.

CASTRO, A.A. A pergunta da pesquisa. In: ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. **Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos-Editorial; 1998.

CHADWICK, D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. **Lancet**, London, v. 354, n. 9172, p. 13-19, 1999.

CHADWICK, D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. **Neurology**, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 1282-1288, 1998.

CHEN, Y.J.; KANG, W.M.; SO, W.C. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 37, n. 1, p. 81-86, 1996.

CHONG, D.J.; BAZIL, C.W. Update on anticonvulsant drugs. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 308 - 18, 2010.

CHRISTE, W. et al. A double-blind controlled clinical trial: Oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 26, n. 3, p. 451-460, 1997.

CIPRIANI, A. et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 159, n.2, p. 130–137, 2013.

COCHRAN, W. G. The combination of estimates from different experiments. **Biometrics**, Washington, v.10, p. 101-129, 1954.

CONSOLI, D. et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). **Cerebrovascular Diseases**, Basel, v. 34, n. 4, p. 282-289, 2012.

COPPOLA, G. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, n, 9, p. 1049-1053, 2004.

COPPOLA, G. et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): An open-label, parallel group trial. **Brain & Development**, Tokio, v. 29, n. 5, p. 281-284, 2007.

CRAIG, I.; TALLIS, R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a single-blind randomized comparative study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 35, n. 2, p. 381-390, 1994.

DAM, M. et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 3, n. 1, p. 70-76, 1989.

DHALLA, Z.; BRUNI, J.; SUTTON, J. A comparison of the efficacy and tolerability of controlled-release carbamazepine with conventional carbamazepine. **The Canadian Journal of Neurological Sciences**, London, v. 18, n. 1, p. 66-68, 1991.

DIAS, S. et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, London, v. 29, n. 7, p.932-44, 2010.

DONATI, F. et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 16, n. 8, p. 670-679, 2007.

DRUGS.COM. Prices, Coupons and Patient Assistance Programs Disponível em: <<http://www.drugs.com/price-guide>>. Acessado em 02/04/2016.

DRUMMOND, J. P. Introdução. In: DRUMMOND J. P., SILVA, E. **Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico**. São Paulo: Atheneu, 1998.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7109, p. 629-34, 1997.

EGGER, M.; SMITH, G.D. Meta-analysis: potentials and promise. **British Medical Journal**, London, v. 315, n. 7119, p. 1371 – 4, 1997.

ENGELS, E.A. et al. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis. Statistics in analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. **Statistics in Medicine**, London, v. 19, n. 13, p. 1707-1728, 2000.

EUN, S.H. et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. **Brain & Development**, Tokio, v. 34, n. 10, p. 818-823, 2012.

FALLAH, R. et al. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. **Iranian Journal of Child Neurology**, Tehran, v. 8, n. 1, p. 12-19, 2014.

FALLAH, R. et al. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. **Iranian Journal of Child Neurology**, Tehran, v. 8, n. 1, p. 12-19, 2014.

FAUGHT, E. et al. Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active-control trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 43, n. 4, p. 688-692, 1993.

FEKSI, A.T. et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). **Lancet**, London, v. 337, n. 8738, p. 406-409, 1991.

FISHER, R.S. et al. Epileptic seizures and seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, Copenhagen, v. 46, n. 4, p. 470-72, 2005.

FISHER, R.S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 55, n. 4, p.475-482, 2014.

FORSYTHE, I. et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 33, n. 6, p. 524-534, 1991.

FRANCO, L. J.; PASSOS, A. D. C. Fundamentos de Epidemiologia. 2ª edição. Barueri: Editora Manole, 2011.

FRANK, L.M. et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 7, p. 973-979, 1999.

GELMAN, A.; RUBIN, D.B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. **Statistical Science**, Hayward, v. 7, n. 4, p. 457-472, 1992.

GENTON, P. et al. History and classification of 'myoclonic' epilepsies: from seizures to syndromes to diseases. **Advances in Neurology**, New York, v. 95, p. 1-14, 2005.

GILAD, R. et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. **Clinical Neuropharmacology**, New York, v. 30, n. 4, p. 189-195, 2007.

GLAUSER, T. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 47, n. 7, p. 1094-1120, 2006.

GLAUSER, T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 3, p. 551-63, 2013.

GLAUSER, T.A. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 1, p. 141-155, 2013.

GO, C.Y. et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, Minneapolis, v. 78, n. 24, p. 1974-1980, 2012.

GUERREIRO, M.M. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 205-213, 1997.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11ª Edição. Tradução Bárbara de Alencar Martins. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HARBORD, R.M.; EGGER, M.; STERNE, J.A.C. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. **Statistics in Medicine**, London, v. 25, n. 20, p. 3443-3457, 2005.

HELLER, A.J. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 58, n. 1 p. 44-50, 1995.

HIGGINS, J.P. et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Research Synthesis Methods**, London, v. 3, n. 2, p.98-110, 2012.

HIGGINS, J.P.T. Commentary: heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 37 1158–1160, 2008.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em <<http://handbook.cochrane.org>>. Acessado em 05/03/2014.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, London, v. 21, n. 11, p. 1539 - 58, 2002.

HUSSAIN, S.A. et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 55, n. 1, p. 103-7, 2004.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 22, p. 489 - 501, 1981.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 30, n. 4, p. 389-99, 1989.

JADAD, A.R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JUSTO, L.P.; SOARES, B.G.O.; CALIL, H.M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 3, p. 242-247, 2005.

KÄLVIÄINEN, R.; NOUSIAINEN, I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 217-230, 2001.

KÄLVIÄINEN, R.; NOUSIAINEN, I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 217-230, 2001.

KANG, H.C. et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, 48(9): 1716-1723, 2007.

KAUSHAL, S. et al. Safety and efficacy of clobazam versus phenytoin-sodium in the antiepileptic drug treatment of solitary cysticercus granulomas. **Neurology India**, Bombay, v. 54, n. 2, p. 157-160, 2006.

KWAN, P. et al. Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 610-616, 2009.

KWAN, P. et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. **Lancet Neurol**, London, v. 10, n. 10, p. 881-90, 2011.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. Early identification of refractory epilepsy. **The New Journal of Medicine**, London, v. 342, p. 314 - 9, 2000.

- LAU, J.; IOANNIDIS, J.P.A.; SCHMID, C.H. Quantitative Synthesis in Systematic Reviews. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v.127, n. 9, p. 820-826, 1997.
- LEE, S.A. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 20, v. 1, p. 49-54, 2011.
- LEVISOHN, P.M.; HOLLAND, K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 10, n. 4, p. 547-552, 2007.
- LEVISOHN, P.M.; HOLLAND, K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 10, n. 4, p. 547-552, 2007.
- LHATOO, S.D. et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. **Annals of Neurology**, Boston, v. 49, p. 336-44, 2001.
- LU, G.; ADES, A. Assessing evidence consistency in mixed treatment comparisons. **Journal of the American Statistical Association**, New York, v. 101, p. 447-459, 2006.
- LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, London, v. 23, n. 20, p.3105-3124, 2004.
- LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, London, v. 21, n. 16, p. 2313-2324, 2002.
- LUSZCZKI, J.J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. **Pharmacological Reports**, Kraków, v. 61, n. 2, p. 197-216, 2009.
- MACHADO, R.A. et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 10, p. 546-555, 2013.
- MACHADO, R.A. et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 10, p. 546-555, 2013.
- MANTEL, N.; HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **Journal of the National Cancer Institute**, Washington, v. 22, n. 4, p. 719-748, 1959.
- MARSON, A.G. et al. Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 5, p. 505-513, 2002.
- MARSON, A.G. 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**, London, v. 369, p.1000–1015, 2007.

MARSON, A.G. 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**, London, v. 369, p.1000–1015, 2007a.

MARSON, A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 369, n. 9566, p. 1016-1026, 2007b.

MARTINEZ, E.Z. Meta-analysis of randomized controlled trials: quantitative aspects. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 40, n. 2, p.223-35, 2007.

MARTINEZ, E.Z. Modelos Estatísticos em Metanálises. **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**. Ribeirão Preto, 2012.

MATTSON, R.H. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England of Journal Medicine**, Boston, v. 313, n. 3, p. 145-51, 1985.

MATTSON, R.H. Medical management of epilepsy in adults. **Neurology**, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 15-20, 1998.

MCCABE, P.H. et al. Conversion from delayed-release sodium valproate to extended-release sodium valproate: initial results and long-term follow-up. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 8, n. 3, p. 601-605, 2006.

MEDRONHO, R.A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 125-150.

MELDRUM, B.S. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 37, s. 6, p. 4-11, 1996.

MICROMEDEX® 2.0. 2014. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acessado em 09/01/2016.

MILLS, E.J. et al. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 308, p. 1246-1253, 2012.

MITSUDOME, A. et al. The effectiveness of clonazepam on the Rolandic discharges. **Brain & Development**, Tokio, v. 19, n. 4, p. 274-278, 1997.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MULROW, C.D. Rationale for systematic reviews. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 309, n. 6954, p. 597-599, 1994.

NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL (NHMRC). **A Guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines**. Camberra; 1998. Disponível em: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp30.pdf Acessado em: 10/02/2016.

NG, Y.T. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. **Neurology**, Minneapolis, v. 77, n. 5, p. 1473-1481, 2011.

NGUGI, A.K. et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. **Neurology**, Minneapolis, v. 77, n. 6, p. 1005 - 1012, 2011.

NIETO-BARRERA, M. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 145-155, 2001.

OGUNI N. Diagnosis and treatment of epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v.45, s. 8, p. 13-16, 2004.

OXMAN, A.D.; GUYATT, G.H. The science of reviewing research. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New Yourk, v. 703, p. 125-133, 1993.

PAL, D.K. et al. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. **Lancet**, London, v. 351, n. 9095, p. 19-23, 1998.

PATSALOS, P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. **Clinical Pharmacokinetics**, New Yourk, v. 43, n.11, p. 707-724, 2004.

PEARSON, K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 3, p.1243-1246, 1904.

PELLOCK, J.M. Balancing clinical benefits of vigabatrin with its associated risk of vision loss. **Acta neurologica Scandinavica. Supplementum**, Copenhagen, v. 192, p. 83-91, 2011.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

PERUCCA, E. An Introduction to Antiepileptic Drugs. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 46, s. 4, p. 31 – 7, 2005.

PERUCCA, E. et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 41, p.107 – 39, 2000.

PERUCCA, E.; TOMSON, T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. **The Lancet. Neurology**, London, v. 10, p. 446–456, 2011.

PETITTI, D.B. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. **Oxford University Press**, New York, p. 246, 1994.

PHILLIPS, B. et al. Levels of Evidence. **Oxford Centre for Evidence-based Medicine**, Oxford, 2009. Disponível em: <<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>> Acessado em: 10/11/2015.

PRIVITERA, M.D. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 107, n. 3, p. 165-175, 2003.

RAMSAY, E. et al. Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: A randomized double-blind clinical trial. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 10, p. 1970-1977, 2010.

RAMSAY, R.E. et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 1, p. 55-60, 1992.

RASTOGI, P. et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 39, n. 8, p.606-608, 1991.

REUNANEN, M.; DAM, M.; YUEN, A.W. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 23, n. 2, p. 149-155, 1996.

RICHENS, A. et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 57, n. 6, p. 682-687, 1994.

ROSSETTI, A.O. et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. **Neuro-oncology**, Charlottesville, v. 16, n. 4, p. 584-588, 2014.

ROWAN, A.J. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine." **Neurology**, Minneapolis, v. 64, n. 11, p. 1868-1873, 2005.

RUGG-GUNN, F.J.; SANDER, J.W. Management of chronic epilepsy. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 345, p. 1 - 7, 2012.

SACKETT, D.L. et al. **Evidence-based medicine: how to practice and teach. EBM. 2ª edição.** Londres: Churchill Livingstone; 2000.

SAETRE, E. et al An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, n. 7, p. 1292-1302, 2007.

SAIDÓN, P.; KOCHEN, P.; GHERPELLI, J.L.D. Vigabatrina Potencialização gabaérgica mediante inibição enzimática irreversível. In: YACUBIAN, E.M.T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias.** São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014.

SALANTI, G.; ADES, A.E.; IOANNIDIS, J.P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 64. n. 2, p. 163-171, 2011.

SÁNCHEZ, L.A. Farmacoeconomía aplicada: evaluación y uso de datos farmacoeconómicos de la literatura. **Revista Española de Economía de la Salud**, Barcelona, v. 1, n. 1, p. 41-50, 2002.

SATO, S. et al. Valproate versus ethosuximida in the treatment of absence seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 32, p. 157-163, 1982.

SCHEFFER, I.E. et al. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Disponível em: <<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf>> Acesso em: 10/01/2016.

SERRA, M.P.; ESPALLARGUES, M.C. Meta-análisis de ensayos clínicos. **Pharmaceutical Care**, Barcelona, v. 2, p.83-92, 2000.

SHEA, B.J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, London, v. 7, v. 10, 2007.

SHORVON, S.D. **Handbook of epilepsy treatment. Forms, causes an therapy in children and adults**. 2ª Edição. Malden: Wiley-Blackwell, 2005.

SHORVON, S.D.; PERUCCA, E.; ENGEL, J. **The Treatment of Epilepsy**. 3ª Edição. Malden: Wiley-Blackwell, 2010.

SILVA, M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. **Lancet**, London, v. 347, n. 9003, p. 709-713, 1996.

SINISCALCHI, A. et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. **Clinical drug investigation**, Mairangi Bay, v. 34, n. 12, p. 879-886, 2014.

SIRVEN, J.I. et al. Antiepileptic drugs 2012: recent advances and trends. **Mayo Clinic Proceedings**, London, v. 87, n. 9, p. 879-89, 2012.

SO, E.L. et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 3, p. 149-152, 1992.

SONG, F. et al. Validity of Indirect Comparison for Estimating Efficacy of Competing Interventions: Empirical Evidence From Published Meta-Analyses. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 326, p. 472-476, 2003.

STEINER, T.J. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 5, p. 601-607, 1999.

STEINHOFF, B.J. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 14, n. 8, p. 597-605, 2005.

STEPHEN, L.J. et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 75, n. 2-3, p. 122-129. 2007.

TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 257-262, 1996.

THILOTHAMMAL, N.; BANU, K.; RATNAM, R.S. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. **Indian Pediatrics**, Bombay, v. 33, n. 7, p. 549-555, 1996.

THOMAS, S.V.; NAIR, A. Confronting the stigma of epilepsy. **Annals of Indian Academy of Neurology**, Mumbai, v 14, n. 3, p. 158–163, 2011.

TRINKA, E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 84, n. 10, p. 1138-1147, 2013.

TROUPIN, A. et al. Carbamazepine--a double-blind comparison with phenytoin. **Neurology**, Minneapolis, v 27, n. 6, p.511-519, 1977.

TURNBULL, D.M. et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? **British Medical Journal**, London, v. 290, n. 6471, p. 815-819, 1985.

VERHAGEN, A.P. et al. The Delphi List: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi Consensus. **Journal of clinical epidemiology**, New York, v. 51, p. 1235-1241, 1998.

VERITY, C.M.; HOSKING, G.; EASTER, D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 37, n. 2, p. 97-108, 1995.

VET, H.C.W. et al. Systematic reviews on the basis methodological criteria. **Physiotherapy**, London, v. 83, p. 284-289, 1997.

WELLS, G.A. et al. Indirect evidence: Indirect treatment comparisons in meta-analysis. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, Ottawa, 2009.

WERHAHN, K.J. et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 56, n. 3, p. 450-459, 2015.

WILDER, B.J. et al. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 33, n. 11, p. 1474-1476, 1983.

YACUBIAN, E.M.T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014.

YASIRY, Z.; SHORVON, S.D. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. **Epilepsia**, Copenhagen, s. 8, p. S26-S39, 2012.

ZAMPONI, N.; CARDINALI, C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 56, n. 5, p. 605-607, 1999.

Apêndice A - Revisões sistemáticas já publicadas sobre a eficácia e tolerabilidade de fármacos antiepilépticos

ARYA, R. et al. Clobazam monotherapy for partial-onset or generalized-onset seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 10, 2014.

GAMBLE, C.L.; WILLIAMSON, P.R.; MARSON, A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, 2006.

KOCH, M.W.; POLMAN, S.K.L. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 4, 2009.

MARSON, A.G. et al. Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 5, p. 505-513, 2002.

MILBURN-MCNULTY, P. et al. Sulthiame monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 3, 2014.

NOLAN, S.J. et al. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 5, 2013.

NOLAN, S.J. et al. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, 2013.

NOLAN, S.J. et al. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 8, 2013.

TAN, H.J. et al. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 9, 2014.

TUDUR, S.C. et al. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, 2003.

TUDUR, S.C. et al. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 2, p. 2002.

XIAO, Y. et al. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 1, 2012.

ZHOU, Q. et al. Pregabalin monotherapy for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 10, 2012.

Apêndice B - Estratégias de busca eletrônica

Scopus

- #1 "controlled study" [TITLE-ABS-KEY]
- #2 "Randomized Controlled Trial" [TITLE-ABS-KEY]
- #3 "Clinical Trial" [TITLE-ABS-KEY]
- #4 "Random Allocation" [TITLE-ABS-KEY]
- #5 "placebo" [TITLE-ABS-KEY]
- #6 "randomly" [TITLE-ABS-KEY]
- #7 "double-blind method" [TITLE-ABS-KEY]
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 acetazolamide [TITLE-ABS-KEY]
- #10 anticonvulsants [TITLE-ABS-KEY]
- #11 antiepileptic [TITLE-ABS-KEY]
- #12 benzodiazepines [TITLE-ABS-KEY]
- #13 brivaracetam [TITLE-ABS-KEY]
- #14 carbamazepine [TITLE-ABS-KEY]
- #15 carisbamate [TITLE-ABS-KEY]
- #16 clobazam [TITLE-ABS-KEY]
- #17 clonazepam [TITLE-ABS-KEY]
- #18 "Clorazepate Dipotassium" [TITLE-ABS-KEY]
- #19 clorazepate [TITLE-ABS-KEY]
- #20 diazepam [TITLE-ABS-KEY]
- #21 eslicarbazepine [TITLE-ABS-KEY]
- #22 etosuximide [TITLE-ABS-KEY]
- #23 ethotoin [TITLE-ABS-KEY]
- #24 ezogabine [TITLE-ABS-KEY]
- #25 felbamate [TITLE-ABS-KEY]
- #26 gabapentin [TITLE-ABS-KEY]
- #27 lacosamide [TITLE-ABS-KEY]
- #28 lamotrigine [TITLE-ABS-KEY]
- #29 levetiracetam [TITLE-ABS-KEY]
- #30 lorazepam [TITLE-ABS-KEY]
- #31 mephenytoin [TITLE-ABS-KEY]
- #32 mephobarbital [TITLE-ABS-KEY]
- #33 methsuximide [TITLE-ABS-KEY]
- #34 Midazolam [TITLE-ABS-KEY]
- #35 nitrazepam [TITLE-ABS-KEY]
- #36 oxcarbazepine [TITLE-ABS-KEY]
- #37 perampanel [TITLE-ABS-KEY]
- #38 phenacemide [TITLE-ABS-KEY]
- #39 pheneturide [TITLE-ABS-KEY]
- #40 phenobarbital [TITLE-ABS-KEY]
- #41 phensuximide [TITLE-ABS-KEY]
- #42 phenytoin [TITLE-ABS-KEY]
- #43 pregabalin [TITLE-ABS-KEY]
- #44 primidone [TITLE-ABS-KEY]
- #45 progabide [TITLE-ABS-KEY]

- #46 retigabine [TITLE-ABS-KEY]
- #47 rufinamide [TITLE-ABS-KEY]
- #48 "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [TITLE-ABS-KEY]
- #49 stiripentol [TITLE-ABS-KEY]
- #50 sulthiame [TITLE-ABS-KEY]
- #51 tiagabine [TITLE-ABS-KEY]
- #52 topiramate [TITLE-ABS-KEY]
- #53 valproate [TITLE-ABS-KEY]
- #54 valproic acid [TITLE-ABS-KEY]
- #55 vigabatrin [TITLE-ABS-KEY]
- #56 zonisamide [TITLE-ABS-KEY]
- #57 2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide [TITLE-ABS-KEY]
- #58 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #57
- #59 "epilepsy"[TITLE-ABS-KEY]
- #60 "seizures"[TITLE-ABS-KEY]
- #61 #59 OR #60
- #62 "Review"
- #63 "Meta-Analysis"
- #64 AND NOT #62 OR #63
- #65 #8 AND #58 AND #61 AND #64

Medline/Pubmed

- #1 "Clinical Trials as Topic"[Mesh]
- #2 "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]
- #3 "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]
- #4 "Clinical Trial"[Publication Type]
- #5 "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]
- #6 "Random Allocation"[Mesh]
- #7 "clinical trials as topic" [Mesh]
- #8 "placebo"[tiab]
- #9 "randomly"[tiab]
- #10 "clinical trial"[tiab]
- #11 "double-blind method"[MeSH]
- #12 "double-blind"[tiab]
- #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
- #14 "epilepsy"[Mesh]
- #15 "epilepsy"[tiab]
- #16 "seizures"[Mesh]
- #17 "seizures "[tiab]
- #18 #14 OR #15 OR #16 OR #17
- #19 "2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide" [Supplementary Concept]
- #20 "2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide"[tiab]
- #21 "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [Supplementary Concept]

#22 "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol"[tiab]
#23 "acetazolamide"[Mesh]
#24 "acetazolamide"[tiab]
#24 "anticonvulsants"[Mesh]
#25 "anticonvulsants"[tiab]
#26 "antiepileptic"[tiab]
#27 "Benzodiazepines"[Mesh]
#28 "Benzodiazepines"[tiab])
#29 "brivaracetam"[tiab]
#30 "carbamazepine"[Mesh]
#31 "carbamazepine"[tiab]
#32 "carisbamate"[tiab]
#33 "clobazam" [SupplementaryConcept]
#34 "clobazam" [tiab]
#35 "clonazepam"[Mesh]
#35 "clonazepam"[tiab]
#36 "ClorazepateDipotassium"[Mesh]
#37 "ClorazepateDipotassium"[tiab]
#38 "clorazepate"[tiab]
#39 "diazepam"[Mesh]
#40 "diazepam"[tiab]
#41 "eslicarbazepine"[SupplementaryConcept]
#42 "eslicarbazepine"[tiab]
#43 "etosuximide"[Mesh]
#44 "etosuximide"[tiab]
#45 "ethotoin" [Supplementary Concept]
#46 "ethotoin" [tiab]
#47 "etiracetam" [Supplementary Concept]
#48 "etiracetam" [tiab]
#49 "ezogabine" [Supplementary Concept]
#50 "ezogabine" [tiab]
#51 "felbamate" [Supplementary Concept]
#52 "felbamate" [tiab]
#53 "gabapentin" [Supplementary Concept]
#54 "gabapentin" [tiab]
#55 "lacosamide" [Supplementary Concept]
#56 "lacosamide" [tiab]
#57 "lamotrigine" [Supplementary Concept]
#58 "lamotrigine" [tiab]
#59 "levetiracetam" [tiab]
#60 "lorazepam"[Mesh]
#61 "lorazepam"[tiab]
#62 "Mephenytoin"[Mesh]
#63 "Mephenytoin"[tiab]
#64 "Mephobarbital"[tiab]
#65 "Mephobarbital"[Mesh]
#66 "methsuximide" [Supplementary Concept]
#67 "methsuximide" [tiab]
#68 "Midazolam"[Mesh]
#69 "Midazolam"[tiab]

- #70 "nitrazepam"[Mesh]
- #71 "nitrazepam"[tiab]
- #72 "oxcarbazepine" [Supplementary Concept]
- #73 "oxcarbazepine"[tiab]
- #74 "perampanel" [Supplementary Concept]
- #75 "perampanel"[tiab]
- #76 "phenacemide" [Supplementary Concept]
- #77 "phenacemide" [tiab]
- #76 "pheneturide" [Supplementary Concept]
- #77 "pheneturide" [tiab]
- #78 "phenobarbital"[Mesh]
- #79 "phenobarbital"[tiab]
- #80 "phensuximide" [Supplementary Concept]
- #81 "phensuximide" [tiab]
- #82 "phenytoin"[Mesh]
- #83 "phenytoin"[tiab]
- #84 "pregabalin" [Supplementary Concept]
- #85 "pregabalin"[tiab]
- #86 "primidone"[Mesh]
- #87 "primidone"[tiab]
- #88 "retigabine"[tiab]
- #89 "rufinamide" [Supplementary Concept]
- #90 "rufinamide" [tiab]
- #91 "stiripentol" [Supplementary Concept]
- #92 "stiripentol"[tiab]
- #93 "sulthiame" [Supplementary Concept]
- #94 "sulthiame" [tiab]
- #95 "tiagabine" [Supplementary Concept]
- #96 "tiagabine"[tiab]
- #97 "topiramate" [Supplementary Concept]
- #98 "topiramate"[tiab]
- #99 "valproate"[tiab]
- #100 "valproic acid"[Mesh]
- #101 "valproic acid"[tiab]
- #102 "vigabatrin"[Mesh]
- #103 "vigabatrin"[tiab]
- #104 "zonisamide" [Supplementary Concept]
- #105 "zonisamide" [tiab]
- #106 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39
OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR
#50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR
#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71
OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR
#82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91
OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR
#102 OR #103 OR #104 OR #105 OR
- #107 "Review Literature as Topic"[Mesh]
- #108 "Review"[Publication Type]
- #109 "Root Cause Analysis"[Mesh]

- #110 "Meta-Analysis"[Publication Type]
- #111 "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]
- #112 "Letter"[Publication Type]
- #113 "Correspondence as Topic"[Mesh]
- #114 "Comment"[Publication Type]
- #115 #107 OR #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 OR #114 OR
- #115
- #116 #13 AND #18 AND #106 AND NOT 115

Web of Science

- #1 "controlled study" [TÓPICO]
- #2 "Randomized Controlled Trial" [TÓPICO]
- #3 "Clinical Trial" [TÓPICO]
- #4 "Random Allocation" [TÓPICO]
- #5 "placebo" [TÓPICO]
- #6 "randomly" [TÓPICO]
- #7 "double-blind method" [TÓPICO]
- #8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #9 acetazolamide [TÓPICO]
- #10 anticonvulsants [TÓPICO]
- #11 antiepileptic [TÓPICO]
- #12 benzodiazepines [TÓPICO]
- #13 brivaracetam [TÓPICO]
- #14 carbamazepine [TÓPICO]
- #15 carisbamate [TÓPICO]
- #16 clobazam [TÓPICO]
- #17 clonazepam [TÓPICO]
- #18 "ClorazepateDipotassium" [TÓPICO]
- #19 clorazepate [TÓPICO]
- #20 diazepam [TÓPICO]
- #21 eslicarbazepine [TÓPICO]
- #22 etosuximide [TÓPICO]
- #23 ethotoin [TÓPICO]
- #24 ezogabine [TÓPICO]
- #25 felbamate [TÓPICO]
- #26 gabapentin [TÓPICO]
- #27 lacosamide [TÓPICO]
- #28 lamotrigine [TÓPICO]
- #29 levetiracetam [TÓPICO]
- #30 lorazepam [TÓPICO]
- #31 mephenytoin [TÓPICO]
- #32 mephobarbital [TÓPICO]
- #33 methsuximide [TÓPICO]
- #34 Midazolam [TÓPICO]
- #35 nitrazepam [TÓPICO]
- #36 oxcarbazepine [TÓPICO]
- #37 perampanel [TÓPICO]
- #38 phenacemide [TÓPICO]

- #39 pheneturide [TÓPICO]
- #40 phenobarbital [TÓPICO]
- #41 phensuximide [TÓPICO]
- #42 phenytoin [TÓPICO]
- #43 pregabalin [TÓPICO]
- #44 primidone [TÓPICO]
- #45 progabide [TÓPICO]
- #46 retigabine [TÓPICO]
- #47 rufinamide [TÓPICO]
- #48 "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol" [TÓPICO]
- #49 stiripentol [TÓPICO]
- #50 sulthiame [TÓPICO]
- #51 tiagabine [TÓPICO]
- #52 topiramate [TÓPICO]
- #53 valproate [TÓPICO]
- #54 valproicacid [TÓPICO]
- #55 vigabatrin [TÓPICO]
- #56 zonisamide [TÓPICO]
- #57 2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide [TÓPICO]
- #58 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #57
- #59 "epilepsy[TÓPICO]
- #60 "seizures" [TÓPICO]
- #61 #59 OR #60
- #62 "Review"
- #63 "Meta-Analysis"
- #64 AND NOT #62 OR #63
- #65 #8 AND #58 AND #61 AND #64

Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL)

- #1 acetazolamide
- #2 anticonvulsants
- #3 antiepileptic
- #4 benzodiazepines
- #5 brivaracetam
- #6 carbamazepine
- #7 carisbamate
- #8 clobazam
- #9 clonazepam
- #10 "ClorazepateDipotassium"
- #11 clorazepate
- #12 diazepam
- #13 eslicarbazepine
- #14 etosuximide
- #15 ethotoin

- #16 ezogabine
- #17 felbamate
- #18 gabapentin
- #19 lacosamide
- #20 lamotrigine
- #21 levetiracetam
- #22 lorazepam
- #23 mephenytoin
- #24 mephobarbital
- #25 methsuximide
- #26 Midazolam
- #27 nitrazepam
- #28 oxcarbazepine
- #29 perampanel
- #30 phenacemide
- #31 pheneturide
- #32 phenobarbital
- #33 phensuximide
- #34 phenytoin
- #35 pregabalin
- #36 primidone
- #37 progabide
- #38 retigabine
- #39 rufinamide
- #40 "S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol"
- #41 stiripentol
- #42 sulthiame
- #43 tiagabine
- #44 topiramate
- #45 valproate
- #46 valproicacid
- #47 vigabatrin
- #48 zonisamide
- #49 "2-(2-oxo-4-propylpyrrolidin-1-yl)butanamide"
- #50 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR
- #51 "epilepsy"
- #52 "seizure*"
- #53 #51OR #52
- #54 #50 AND #53

Apêndice C - Referências dos estudos incluídos na revisão sistemática (n=71).

ANDRADE, R. et al. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of rolandic epilepsy. **Revista de neurologia**, Barcelona, v. 49, n. 11, p. 581-586, 2009.

BANU, S.H. et al. Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 334, n. 7605, p. 1207, 2007.

BAULAC, M. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Neurol**, London, v. 11, n. 7, p. 579-588, 2012.

BILL, P.A. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 195-204, 1997.

BITON, V. et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 56, n. 2, p. 172-177, 2001.

BORGGRAEFE, I. et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: A double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 17, n. 5, p. 507-514, 2013.

BRODIE, M.J. et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: A double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 9, p.993-1000, 2002.

BRODIE, M.J. et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 68, n. 6, p. 402-408, 2007.

BRODIE, M.J.; OVERSTALL, P.W.; GIORGI, L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 37, n. 1, p.81-87, 1999.

BRODIE, M.J.; RICHENS, A.; YUEN, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Lancet**, London, v. 345, n. 8948, p. 476-479, 1995.

CALLAGHAN, N. et al. Comparative Study of Ethosuximide and Sodium Valproate in the Treatment of Typical Absence Seizures. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 24, p. 830-836, 1982.

CALLAGHAN, N. et al.. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 48, n. 7, p. 639-644, 1985.

CANADIAN STUDY GROUP FOR CHILDHOOD EPILEPSY. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 39, n. 9, p. 952-959, 1998.

CHADWICK, D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. **Lancet**, London, v. 354, n. 9172, p. 13-19, 1999.

CHADWICK, D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. **Neurology**, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 1282-1288, 1998.

CHEN, Y.J.; KANG, W.M.; SO, W.C. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 37, n. 1, p. 81-86, 1996.

CHRISTE, W. et al. A double-blind controlled clinical trial: Oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 26, n. 3, p. 451-460, 1997.

CONSOLI, D. et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). **Cerebrovascular Diseases**, Basel, v. 34, n. 4, p. 282-289, 2012.

COPPOLA, G. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, n. 9, p. 1049-1053, 2004.

COPPOLA, G. et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): An open-label, parallel group trial. **Brain & Development**, Tokio, v. 29, n. 5, p. 281-284, 2007.

CRAIG, I.; TALLIS, R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a single-blind randomized comparative study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 35, n. 2, p. 381-390, 1994.

DAM, M. et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 3, n. 1, p. 70-76, 1989.

DONATI, F. et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 16, n. 8, p. 670-679, 2007.

EUN, S.H. et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. **Brain & Development**, Tokio, v. 34, n. 10, p. 818-823, 2012.

FALLAH, R. et al. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. **Iranian Journal of Child Neurology**, Tehran, v. 8, n. 1, p. 12-19, 2014.

FAUGHT, E. et al. Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active-control trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 43, n. 4, p. 688-692, 1993.

FEKSI, A.T. et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). **Lancet**, London, v. 337, n. 8738, p. 406-409, 1991.

FORSYTHE, I. et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 33, n. 6, p. 524-534, 1991.

FRANK, L.M. et al. . Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 7, p. 973-979, 1999.

GILAD, R. et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. **Clinical Neuropharmacology**, New York, v. 30, n. 4, p. 189-195, 2007.

GLAUSER, T.A. et al. . Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 1, p. 141-155, 2013.

GUERREIRO, M.M. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 205-213, 1997.

HELLER, A.J. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 58, n. 1 p. 44-50, 1995.

KÄLVIÄINEN, R.; NOUSIAINEN, I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 217-230, 2001.

KANG, H.C. et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, 48(9): 1716-1723, 2007.

KAUSHAL, S. et al.. Safety and efficacy of clobazam versus phenytoin-sodium in the antiepileptic drug treatment of solitary cysticercus granulomas. **Neurology India**, Bombay, v. 54, n. 2, p. 157-160, 2006.

KWAN, P. et al. Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 610-616, 2009.

KWAN, P. et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. **Lancet Neurol**, London, v. 10, n. 10, p. 881-90, 2011.

LEE, S.A. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 20, v. 1, p. 49-54, 2011.

LEVISOHN, P.M.; HOLLAND, K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 10, n. 4, p. 547-552, 2007.

MACHADO, R.A. et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 10, p. 546-555, 2013.

MARSON, A.G. 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**, London, v. 369, p.1000–1015, 2007a.

MARSON, A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 369, n. 9566, p. 1016-1026, 2007b.

MATTSON, R.H. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England of Journal Medicine**, Boston, v. 313, n. 3, p. 145-51, 1985.

MITSUDOME, A. et al. The effectiveness of clonazepam on the Rolandic discharges. **Brain & Development**, Tokio, v. 19, n. 4, p. 274-278, 1997.

NIETO-BARRERA, M. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 145-155, 2001.

PAL, D.K. et al. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. **Lancet**, London, v. 351, n. 9095, p. 19-23, 1998.

PRIVITERA, M.D. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 107, n. 3, p. 165-175, 2003.

RAMSAY, E. et al. Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: A randomized double-blind clinical trial. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 10, p. 1970-1977, 2010.

RAMSAY, R.E. et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 1, p. 55-60, 1992.

RASTOGI, P. et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 39, n. 8, p.606-608, 1991.

REUNANEN, M.; DAM, M.; YUEN, A.W. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 23, n. 2, p. 149-155, 1996.

RICHENS, A. et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 57, n. 6, p. 682-687, 1994.

ROSSETTI, A.O. et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. **Neuro-oncology**, Charlottesville, v. 16, n. 4, p. 584-588, 2014.

ROWAN, A.J. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine." **Neurology**, Minneapolis, v. 64, n. 11, p. 1868-1873, 2005.

SAETRE, E. et al An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, n. 7, p. 1292-1302, 2007.

SILVA, M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. **Lancet**, London, v. 347, n. 9003, p. 709-713, 1996.

SINISCALCHI, A. et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. **Clinical drug investigation**, Mairangi Bay, v. 34, n. 12, p. 879-886, 2014.

SO, E.L. et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 3, p. 149-152, 1992.

STEINER, T.J. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 5, p. 601-607, 1999.

STEINHOFF, B.J. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 14, n. 8, p. 597-605, 2005.

STEPHEN, L.J. et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 75, n. 2-3, p. 122-129. 2007.

TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 257-262, 1996.

THILOTHAMMAL, N.; BANU, K.; RATNAM, R.S. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. **Indian Pediatrics**, Bombay, v. 33, n. 7, p. 549-555, 1996.

TRINKA, E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 84, n. 10, p. 1138-1147, 2013.

TROUPIN, A. et al. Carbamazepine--a double-blind comparison with phenytoin. **Neurology**, Minneapolis, v 27, n. 6, p.511-519, 1977.

TURNBULL, D.M. et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? **British Medical Journal**, London, v. 290, n. 6471, p. 815-819, 1985.

VERITY, C.M.; HOSKING, G.; EASTER, D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 37, n. 2, p. 97-108, 1995.

WERHAHN, K.J. et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 56, n. 3, p. 450-459, 2015.

WILDER, B.J. et al. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 33, n. 11, p. 1474-1476, 1983.

ZAMPONI, N.; CARDINALI, C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 56, n. 5, p. 605-607, 1999.

Apêndice D - Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepiléticos no tratamento das crises focais (n=29 estudos).

	CBZ	0.51 (0.21, 1.26)	88.67 (10.49, 99.94)	0.80 (0.47, 1.41)	0.95 (0.69, 1.32)	1.33 (0.70, 2.62)	0.93 (0.54, 1.60)	0.40 (0.19, 0.86)	0.86 (0.57, 1.44)	0.52 (0.23, 1.21)	0.32 (0.14, 0.76)	3.78 (0.46, 36.65)	0.83 (0.49, 1.50)	1.04 (0.65, 1.84)	0.81 (0.41, 1.58)	
	1.86 (0.29, 13.00)	CLB	174.51 (17.13, 747.92)	1.55 (0.56, 4.35)	1.85 (0.72, 4.68)	2.57 (0.88, 7.82)	1.81 (0.64, 5.06)	0.78 (0.26, 2.40)	1.67 (0.70, 4.36)	1.02 (0.31, 3.41)	0.63 (0.20, 2.04)	7.39 (0.76, 8.77)	1.62 (0.57, 4.63)	2.04 (0.77, 5.74)	1.57 (0.51, 4.73)	
	2.68 (0.78, 11.07)	NA	CNZ	0.01 (0.00, 0.08)	0.01 (0.00, 0.09)	0.02 (0.00, 0.14)	0.01 (0.00, 0.10)	0.00 (0.00, 0.04)	0.01 (0.00, 0.09)	0.01 (0.00, 0.06)	0.00 (0.00, 0.04)	0.04 (0.00, 0.87)	0.01 (0.00, 0.09)	0.01 (0.00, 0.10)	0.01 (0.00, 0.09)	
	1.80 (0.74, 6.83)	0.96 (0.13, 10.30)	NA	GBP	1.19 (0.70, 1.98)	1.65 (0.75, 3.72)	1.17 (0.59, 2.21)	0.50 (0.20, 1.26)	1.07 (0.57, 2.26)	0.66 (0.26, 1.63)	0.40 (0.15, 1.10)	4.70 (0.53, 47.98)	1.05 (0.53, 2.03)	1.31 (0.65, 2.79)	1.02 (0.41, 2.34)	
	0.86 (0.23, 2.93)	0.45 (0.04, 4.31)	NA	LTG	1.39 (0.73, 2.76)	0.97 (0.55, 1.71)	0.42 (0.19, 0.93)	0.90 (0.56, 1.61)	0.55 (0.26, 1.19)	0.34 (0.14, 0.83)	3.97 (0.48, 39.07)	0.88 (0.49, 1.58)	1.10 (0.63, 2.05)	0.85 (0.40, 1.77)		
	1.54 (0.41, 9.34)	0.82 (0.09, 12.55)	NA	LEV	0.69 (0.31, 1.48)	0.30 (0.12, 0.73)	0.65 (0.31, 1.45)	0.39 (0.14, 1.06)	0.24 (0.09, 0.68)	2.78 (0.38, 25.49)	0.63 (0.27, 1.42)	0.80 (0.35, 1.81)	0.61 (0.23, 1.50)			
	1.36 (0.23, 9.15)	0.72 (0.06, 9.56)	NA	OXC	0.51 (0.05, 4.71)	0.76 (0.07, 5.41)	1.59 (0.17, 16.14)	0.88 (0.07, 7.96)	2.18 (1.05, 4.73)	1.33 (0.43, 3.87)	0.81 (0.33, 2.00)	9.57 (1.05, 99.24)	2.08 (0.83, 5.25)	2.64 (1.16, 6.33)	2.04 (0.72, 5.32)	
	1.11 (0.29, 5.15)	0.58 (0.09, 4.48)	NA	PB	0.41 (0.06, 3.15)	0.61 (0.09, 3.25)	1.29 (0.21, 10.57)	0.70 (0.08, 5.09)	0.81 (0.14, 5.63)	12.66 (0.77, 28.70)	0.61 (0.23, 1.47)	0.38 (0.16, 0.83)	4.32 (0.50, 43.36)	0.98 (0.46, 2.11)	1.23 (0.69, 2.11)	0.94 (0.39, 1.98)
	1.51 (0.26, 10.77)	0.80 (0.07, 10.66)	NA	PHT	5.18 (0.40, 10.02)	7.57 (0.83, 91.03)	16.29 (1.36, 368.35)	8.84 (0.60, 172.26)	10.25 (0.51, 305.25)	0.11 (0.01, 2.23)	0.11 (0.01, 2.23)	11.63 (1.22, 131.63)	2.59 (0.95, 6.86)	3.26 (1.31, 8.19)	2.50 (0.84, 6.98)	
	0.85 (0.05, 14.47)	0.45 (0.02, 13.10)	NA	PGB	0.31 (0.02, 6.49)	0.46 (0.02, 7.08)	0.98 (0.08, 12.63)	0.53 (0.02, 9.64)	0.62 (0.02, 16.55)	0.76 (0.03, 16.55)	0.06 (0.00, 2.09)	0.56 (0.02, 15.40)	0.22 (0.02, 1.93)	0.28 (0.03, 2.49)	0.22 (0.02, 1.96)	
	1.51 (0.34, 9.29)	0.82 (0.07, 11.36)	NA	PRM	0.57 (0.10, 3.70)	0.85 (0.14, 4.31)	1.76 (0.29, 15.66)	0.99 (0.14, 6.08)	1.12 (0.11, 14.66)	1.40 (0.16, 12.89)	0.11 (0.01, 1.74)	1.00 (0.09, 12.61)	1.84 (0.09, 46.33)	TPM	1.25 (0.62, 2.70)	0.97 (0.40, 2.27)
	4.16 (0.43, 87.83)	2.23 (0.15, 65.42)	NA	STM	1.57 (0.11, 39.31)	2.31 (0.16, 45.41)	4.92 (0.38, 141.84)	2.65 (0.16, 69.75)	3.10 (0.21, 79.60)	3.74 (0.45, 51.96)	0.29 (0.01, 14.99)	2.77 (0.18, 69.03)	5.06 (0.14, 295.12)	2.72 (0.15, 77.92)	VPA	0.77 (0.32, 1.71)
	2.17 (0.46, 9.52)	1.16 (0.09, 12.38)	NA	VGB	0.81 (0.10, 5.21)	1.19 (0.14, 6.03)	2.55 (0.33, 18.18)	1.39 (0.12, 9.32)	1.59 (0.14, 16.47)	1.96 (0.21, 13.46)	0.16 (0.01, 2.27)	1.42 (0.12, 13.97)	2.57 (0.10, 58.91)	1.42 (0.13, 11.35)	0.52 (0.02, 7.55)	VGB

Remissão das crises epiléticas

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PHT: fenitoína, PGB: pregabalina, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VPA: valproato, VGB: vigabatrina, ZNS: zonisamida.

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Remissão das crises epilépticas

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	valor p
carbamazepina; gabapentina	-0.43 0.37)	(-1.24; 1.02)	0.08 (-0.86; 0.34)	-0.23 (-0.75; 0.36)
carbamazepina; lamotrigina	-0.02 0.33)	(-0.37; 0.46)	-0.39 (-1.12; 0.28)	-0.06 (-0.37 0.37)
carbamazepina; levetiracetam	0.48 1.42)	(-0.37; 1.77)	0.32 (-1.01; 0.96)	0.29 (-0.35; 0.84)
carbamazepina; oxcarbazepina	-0.04 0.66)	(-0.64; 0.83)	-1.24 (-3.61; 0.47)	-0.07 (-0.61; 0.28)
carbamazepina; fenobarbital	-1.25 0.41)	(-2.20; 1.69)	-0.06 (-1.88; 0.15)	-0.92 (-1.65; 0.22)
carbamazepina; fenitoína	-0.19 0.43)	(-0.72; 0.76)	-0.05 (-0.84; 0.36)	-0.15 (-0.56; 0.77)
carbamazepina; valproato	0.08 0.74)	(-0.48; 1.22)	0.11 (-0.92; 0.61)	0.04 (-0.44; 0.96)
gabapentina; oxcarbazepina	0.17 1.02)	(-0.65; 1.35)	0.29 (-0.81; 0.79)	0.15 (-0.52; 0.85)
gabapentina; topiramato	0.08 0.92)	(-0.73; 1.50)	0.20 (-1.13; 0.71)	0.05 (-0.63; 0.88)
lamotrigina; levetiracetam	0.17 0.99)	(-0.78; 1.79)	0.36 (-0.99; 1.02)	0.33 (-0.31; 0.81)
lamotrigina; oxcarbazepina	-0.12 0.72)	(-0.96; 1.03)	0.09 (-0.86; 0.53)	-0.03 (-0.59; 0.73)
lamotrigina; fenitoína	0.10 1.21)	(-1.02; 0.52)	-0.15 (-0.72; 0.48)	-0.10 (-0.59; 0.71)
lamotrigina; topiramato	-0.20 0.59)	(-1.03; 1.23)	0.02 (-1.18; 0.46)	-0.13 (-0.71; 0.75)
levetiracetam; oxcarbazepina	-1.43 0.44)	(-3.62; 0.78)	-0.19 (-1.06; 0.40)	-0.37 (-1.16; 0.25)
levetiracetam; fenobarbital	-0.49 1.09)	(-2.20; 0.43)	-1.51 (-2.62; 0.31)	-1.21 (-2.11; 0.30)
oxcarbazepina; topiramato	-0.10 0.74)	(-0.94; 1.39)	0.07 (-1.28; 0.59)	-0.11 (-0.78; 0.83)
oxcarbazepina; valproato	0.02 1.17)	(-1.15; 1.03)	0.15 (-0.66; 0.85)	0.12 (-0.53; 0.84)
fenobarbital; fenitoína	0.54 1.36)	(-0.25; 2.19)	1.31 (0.42; 1.55)	0.78 (0.05; 0.14)
fenitoína; valproato	0.13 0.86)	(-0.64; 1.04)	0.22 (-0.64; 0.75)	0.20 (-0.37; 0.86)

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Ineficácia terapêutica.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina; lamotrigina	0.55 (-0.40; 1.92)	0.88 (65.98)	0.59 (-0.30; 1.92)	0.99
carbamazepina; levetiracetam	-0.03 (-1.44; 1.36)	-2.44 (0.97)	-0.15 (-1.48; 1.08)	0.18
carbamazepina; oxcarbazepina	-0.01 (-1.67; 1.82)	2.45 (6.43)	0.43 (-0.88; 2.23)	0.16
carbamazepina; fenitoína	-0.03 (-1.50; 1.51)	11.63 (42.05)	0.10 (-1.23; 1.64)	0.14
carbamazepina; valproato	17.89 (0.42; 49.78)	0.96 (3.97)	1.43 (-0.85; 4.48)	0.08
gabapentina; lamotrigina	-0.63 (-2.93; 1.65)	-0.18 (2.22)	-0.39 (-1.71; 1.23)	0.71
gabapentina; oxcarbazepina	-1.02 (-2.83; 0.82)	1.65 (5.78)	-0.55 (-2.14; 1.36)	0.14
gabapentina; topiramato	-0.73 (-2.65; 1.19)	-12.76 (32.28)	-0.56 (-2.30; 1.31)	0.57
lamotrigina; levetiracetam	-0.62 (-2.65; 1.60)	-0.43 (1.16)	-0.75 (-2.45; 0.49)	0.88
lamotrigina; oxcarbazepina	-0.38 (-2.21; 1.44)	1.96 (6.35)	-0.16 (-1.76; 1.44)	0.18
lamotrigina; topiramato	-0.10 (-2.00; 1.85)	-9.14 (33.67)	-0.16 (-1.96; 1.46)	0.68
levetiracetam; oxcarbazepina	2.44 (-0.34; 6.48)	-0.07 (1.89)	0.59 (-0.87; 2.56)	0.14
oxcarbazepina; topiramato	0.25 (-1.67; 2.17)	-21.44 (17.59)	-0.01 (-2.00; 1.80)	0.39
fenitoína; valproato	1.01 (-1.38; 3.57)	21.96 (51.10)	1.32 (0.76; 3.95)	0.06

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento das crises generalizadas (n=19 estudos). NA: Não avaliado

	carbamazepina	2,75 (1,10, 6,86)	1,08 (0,54, 2,14)	1,45 (0,52, 4,30)	0,31 (0,05, 1,86)	1,02 (0,49, 2,01)	0,92 (0,39, 2,03)	1,65 (0,61, 4,39)	1,97 (1,00, 3,89)	
Ineficácia Terapêutica	NA	etosuximida	0,39 (0,18, 0,80)	0,53 (0,18, 1,52)	0,12 (0,02, 0,66)	0,37 (0,13, 1,01)	0,33 (0,13, 0,79)	0,59 (0,22, 1,61)	0,72 (0,35, 1,41)	Remissão das crises epilêpticas
	NA		lamotrigina	1,33 (0,53, 3,58)	0,29 (0,05, 1,50)	0,95 (0,41, 2,16)	0,85 (0,43, 1,57)	1,50 (0,69, 3,40)	1,83 (1,15, 2,93)	
	NA		levetiracetam	0,16 (0,01, 2,18)	0,22 (0,03, 1,39)	0,70 (0,22, 2,07)	0,64 (0,22, 1,65)	1,13 (0,36, 3,52)	1,36 (0,59, 3,08)	
	NA	NA	NA	NA	nitrazepam	3,25 (0,53, 22,25)	2,84 (0,51, 17,59)	5,17 (1,19, 24,93)	6,25 (1,21, 35,76)	
	NA	NA	NA	NA	NA	fenobarbital	0,90 (0,38, 2,05)	1,61 (0,57, 4,80)	1,95 (0,89, 4,18)	
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	fenitoína	1,77 (0,74, 4,77)	2,15 (1,24, 3,97)	
	NA	0,47 (0,03, 6,43)	0,09 (0,01, 0,68)	0,54 (0,02, 11,01)	NA	NA	NA	topiramato	1,20 (0,55, 2,64)	
	NA	1,19 (0,16, 8,03)	0,22 (0,06, 0,75)	1,39 (0,15, 12,06)	NA	NA	NA	valproato	2,50 (0,31, 28,13)	

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos das análises de eficácia no tratamento de crises generalizada.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	0,02 (-1,09, 1,08)	0,18 (-0,88, 1,20)	0,08 (-0,62, 0,76)	0,79
carbamazepina, fenobarbital	0,09 (-0,82, 1,07)	-0,30 (-1,61, 1,08)	0,02 (-0,71, 0,70)	0,61
carbamazepina, valproato	0,63 (-0,47, 1,71)	0,76 (-0,19, 1,67)	0,68 (0,00, 1,36)	0,86
etosuximida, lamotrigina	-1,16 (-1,93, -0,39)	-0,53 (-1,45, 0,23)	-0,93 (-1,69, -0,23)	0,2
lamotrigina, fenitoína	-0,37 (-1,46, 0,78)	-0,05 (-0,94, 0,70)	-0,17 (-0,85, 0,45)	0,63
lamotrigina, valproato	0,64 (0,07, 1,27)	0,53 (-0,35, 1,46)	0,60 (0,14, 1,07)	0,81
fenobarbital, fenitoína	0,27 (-0,79, 1,38)	-0,48 (-1,57, 0,50)	-0,11 (-0,96, 0,72)	0,29
fenobarbital, valproato	0,41 (-0,76, 1,67)	0,81 (-0,06, 1,81)	0,67 (-0,12, 1,43)	0,55
fenitoína, valproato	0,79 (0,12, 1,56)	0,78 (-0,27, 1,84)	0,77 (0,21, 1,38)	1

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos (n=58 estudos).

C	0.23	0.42	1.15	0.40	0.38	0.74	0.50	2.25	1.19	0.39	3.08 (1.26;	0.08	0.79 (0.48;	0.52 (0.36;	0.35 (0.13;	1.20 (0.45;	Interromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis
B	(0.07;	(0.15;	(0.19;	(0.24;	(0.28;	(0.42;	(0.28;	(1.28;	(0.77;	(0.14;	7.83)	(0.00;	1.27)	0.75)	0.78)	3.63)	
Z	0.74)	1.12)	8.16)	0.69)	0.52)	1.34)	0.85)	4.25)	1.90)	1.03)		1.03)					
		1.78	5.04	1.72	1.63	3.13	2.12	9.59	5.05	1.66	13.24	0.34	3.36 (0.98;	2.21 (0.67;	1.49 (0.32;	5.22 (1.14;	
	CLB	(0.40;	(0.58;	(0.49;	(0.51;	(0.89;	(0.61;	(2.84;	(1.65;	(0.36;	(3.28;	(0.01;	12.63)	8.29)	6.65)	26.92)	
		8.97)	48.87)	6.49)	5.94)	12.50)	8.01)	38.79)	18.14)	8.18)	61.27)	5.69)					
		2.81	0.97	0.92	1.77	1.21	5.40	2.89	0.92	7.42 (1.99;	0.19	1.87 (0.65;	1.26 (0.47;	0.84 (0.21;	2.92 (0.73;		
		ESM	(0.37;	(0.31;	(0.35;	(0.58;	(0.39;	(1.74;	(1.00;	(0.24;	(3.28;	(0.01;	5.55)	3.32)	2.96)	12.78)	
			23.20)	2.86)	2.45)	5.82)	3.53)	17.84)	8.26)	3.73)		3.08)					
				0.35	0.33	0.64	0.43	1.94	1.02	0.33	2.67 (0.31;	0.07	0.67 (0.09;	0.45 (0.07;	0.30 (0.03;	1.03 (0.12;	
			FBM	(0.05;	(0.05;	(0.09;	(0.06;	(0.26;	(0.14;	(0.04;	19.85)	(0.00;	4.23)	2.55)	2.12)	8.53)	
				2.22)	1.91)	4.26)	2.72)	12.85)	6.48)	2.66)		1.61)					
				0.96	1.83	1.25	5.62	2.99	0.97	7.69 (2.72;	0.20	1.96 (1.01;	1.31 (0.71;	0.87 (0.30;	3.02 (0.98;		
				1.63)	4.13)	2.46)	12.77)	5.89)	2.84)	22.37)	(0.01;	3.80)	2.39)	2.25)	10.27)		
					1.93	1.30	5.90	3.13	1.01	8.07 (3.20;	0.21	2.05 (1.23;	1.37 (0.93;	0.91 (0.33;	3.16 (1.13;		
					3.69)	(0.72;	(3.13;	(1.92;	(0.39;	21.19)	(0.01;	3.42)	1.98)	2.17)	9.82)		
						2.29)	11.66)	5.16)	2.61)		2.77)						
						0.68	3.05	1.62	0.53	4.19 (1.45;	0.11	1.07 (0.49;	0.71 (0.36;	0.47 (0.15;	1.64 (0.51;		
						1.42)	7.24)	3.30)	1.46)	12.10)	(0.00;	2.16)	1.31)	1.29)	5.69)		
							4.50	2.40	0.77	6.19 (2.28;	0.16	1.57 (0.83;	1.05 (0.59;	0.70 (0.24;	2.43 (0.79;		
							(2.13;	(1.32;	(0.26;	18.25)	(0.00;	3.11)	1.91)	1.91)	8.30)		
							10.56)	4.59)	2.37)		2.23)						
								0.53	0.17	1.39 (0.52;	0.04	0.35 (0.16;	0.23 (0.12;	0.16 (0.05;	0.54 (0.17;		
								(0.27;	(0.05;	3.49)	(0.00;	0.71)	0.43)	0.42)	1.81)		
								0.99)	0.52)		(0.49)						
									0.32	2.59 (1.04;	0.07	0.66 (0.36;	0.44 (0.26;	0.29 (0.10;	1.00 (0.33;		
									(0.11;	6.54)	(0.00;	1.17)	0.70)	0.74)	3.22)		
									0.92)		0.87)						
											0.21	2.03 (0.69;	1.35 (0.49;	0.90 (0.22;	3.13 (0.80;		
											3.04)	5.91)	3.65)	3.15)	13.75)		
											0.03	0.25 (0.09;	0.17 (0.06;	0.11 (0.03;	0.39 (0.10;		
											(0.00;	0.69)	0.43)	0.37)	1.66)		
											0.40)						
												9.65 (0.73;	6.47 (0.51;	4.29 (0.28;	15.33 (0.99;		
												311.15)	209.10)	145.55)	567.55)		
													0.67 (0.40;	0.45 (0.15;	1.53 (0.51;		
													1.12)	5.09)	5.09)		
													VPA	0.67 (0.24;	2.31 (0.81;		
														1.65)	7.57)		
														VGB	3.48 (0.95;		
															15.72)		
																ZNS	

CBZ: carbamazepina, CLB: clobazam, ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PHT: fenitoína, PGB: pregabalina, PRM: primidona, STM: sultiame, TPM: topiramato, VPA: valproato, VGB: vigabatrina, ZNS: zonisamida.

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de tolerabilidade.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina; clobazam	-1.17 (-2.55; 0.13)	-30.25 (-93.78; -3.21)	-1.45 (-2.69; -0.30)	0.07
carbamazepina; gabapentina	-0.76 (-1.40; -0.15)	-1.37 (-2.58; -0.17)	-0.91 (-1.45; -0.38)	0.36
carbamazepina; lamotrigina	-0.88 (-1.26; -0.51)	-1.05 (-1.62; -0.51)	-0.96 (-1.28; -0.64)	0.61
carbamazepina; levetiracetam	-0.48 (-1.13; 0.21)	0.47 (-1.42; 2.74)	-0.30 (-0.87; 0.29)	0.36
carbamazepina; oxcarbazepina	-0.44 (-1.26; 0.37)	-1.05 (-1.97; -0.17)	-0.69 (-1.27; -0.16)	0.30
carbamazepina; fenobarbital	0.70 (0.07; 1.33)	42.54 (2.13; 139.76)	0.81 (0.24; 1.45)	0.08
carbamazepina; fenitoína	-0.32 (-0.99; 0.32)	0.69 (0.07; 1.33)	0.18 (-0.26; 0.64)	0.50
carbamazepina; topiramato	-0.07 (-0.74; 0.66)	-0.28 (-1.15; 0.56)	-0.24 (-0.74; 0.24)	0.70
carbamazepina; valproato	-0.65 (-1.17; -0.13)	-0.72 (-1.27; -0.20)	-0.65 (-1.03 -0.29)	0.84
clobazam; fenitoína	1.51 (0.12; 2.97)	1.66 (0.18; 3.15)	1.62 (0.50; 2.90)	0.87
gabapentina; lamotrigina	-0.09 (-0.74; 0.58)	-0.06 (-0.77; 0.63)	-0.04 (-0.59; 0.49)	0.95
gabapentina; oxcarbazepina	0.56 (-0.54; 1.61)	-0.07 (-0.92; 0.80)	0.22 (-0.51; 0.90)	0.35
gabapentina; topiramato	0.72 (-0.34; 1.78)	0.66 (-0.13; 1.48)	0.67 (0.01; 1.34)	0.91
lamotrigina; levetiracetam	0.99 (-0.79; 2.77)	0.61 (-0.05; 1.32)	0.66 (0.05; 1.31)	0.70
lamotrigina; oxcarbazepina	0.52 (-0.53; 1.57)	-0.00 (-0.78; 0.75)	0.26 (-0.33; 0.83)	0.42
lamotrigina; fenitoína	0.28 (-0.93; 1.50)	1.31 (0.78; 1.85)	1.14 (0.65; 1.64)	0.12
lamotrigina; pregabalina	0.13 (-0.95; 1.24)	-0.35 (-2.43; 1.64)	0.01 (-0.95; 0.96)	0.66
lamotrigina; topiramato	0.81 (0.04; 1.64)	0.59 (-0.15; 1.35)	0.72 (0.20; 1.23)	0.66
lamotrigina; valproato	0.45 (-0.07; 0.96)	0.17 (-0.39; 0.71)	0.31 (-0.08; 0.68)	0.44
levetiracetam; oxcarbazepina	-36.74 (-121.34; -1.34)	-0.33 (-1.17; 0.43)	-0.39 (-1.21; 0.35)	0.03
levetiracetam; pregabalina	-1.00 (-2.89; 0.86)	-0.50 (-1.83; 0.76)	-0.64 (-1.70; 0.38)	0.67
levetiracetam; valproato	-0.69 (-1.72; 0.34)	-0.09 (-0.84; 0.53)	-0.34 (-1.03; 0.27)	0.35
oxcarbazepina; fenitoína	1.65 (0.63; 2.80)	0.51 (-0.24; 1.30)	0.88 (0.28; 1.52)	0.08
oxcarbazepina; topiramato	0.23 (-0.86; 1.29)	0.45 (-0.32; 1.26)	0.45 (-0.19; 1.14)	0.73
oxcarbazepina; valproato	-0.40 (-1.71; 0.89)	0.16 (-0.50; 0.86)	0.05 (-0.53; 0.65)	0.44
fenobarbital; fenitoína	-0.95 (-1.82; -0.19)	-0.18 (-1.01; 0.63)	-0.63 (-1.31; -0.01)	0.13
fenobarbital; valproato	-1.99 (-3.34; -0.83)	-1.39 (-2.11; -0.71)	-1.46 (-2.16; -0.84)	0.35
fenitoína; topiramato	-0.82 (-2.17; 0.51)	-0.33 (-1.02; 0.32)	-0.42 (-1.02; 0.16)	0.51
fenitoína; valproato	-1.48 (-2.38; -0.66)	-0.50 (-1.07; 0.10)	-0.83 (-1.35; -0.36)	0.05
topiramato; valproato	-0.26 (-1.08; 0.52)	-0.52 (-1.14; 0.08)	-0.41 (-0.93; 0.11)	0.60

Apêndice E - Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de adultos com epilepsia focal.

Ineficácia Terapêutica	carbamazepina	1.21 (0.30; 4.60)	1.09 (0.58; 1.97)	1.27 (0.46; 3.19)	0.40 (0.16; 0.82)	0.90 (0.48; 2.12)	0.61 (0.16; 2.15)	0.33 (0.11; 0.81)	0.83 (0.37; 2.02)	0.85 (0.27; 2.74)	Remissão das crises epilépticas
	0.83 (0.22; 3.36)	Gabapentina	0.90 (0.27; 2.98)	1.05 (0.21; 4.96)	0.33 (0.07; 1.87)	0.74 (0.20; 3.77)	0.50 (0.10; 2.76)	0.27 (0.05; 1.64)	0.68 (0.15; 3.54)	0.71 (0.13; 4.39)	
	0.92 (0.51; 1.73)	Lamotrigina	1.11 (0.34; 3.71)	1.15 (0.41; 3.12)	0.37 (0.13; 0.79)	0.83 (0.39; 2.19)	0.56 (0.17; 1.79)	0.30 (0.09; 0.63)	0.76 (0.30; 2.13)	0.78 (0.22; 3.00)	
	0.79 (0.31; 2.19)	levetiracetam	0.95 (0.20; 4.68)	0.87 (0.32; 2.45)	0.32 (0.11; 0.68)	0.72 (0.26; 2.57)	0.48 (0.11; 2.28)	0.26 (0.07; 0.91)	0.65 (0.20; 2.44)	0.67 (0.16; 3.38)	
	2.51 (0.83; 6.45)	fenobarbital	3.03 (0.53; 14.34)	2.73 (0.84; 7.77)	3.12 (0.85; 9.26)	2.26 (1.80; 6.85)	1.52 (0.26; 6.82)	0.82 (0.23; 2.88)	2.08 (0.56; 6.85)	2.19 (0.43; 9.15)	
	1.11 (0.47; 2.10)	Fenitoína	1.35 (0.27; 5.08)	1.20 (0.46; 2.57)	1.39 (0.39; 3.81)	0.44 (0.15; 1.25)	0.68 (0.14; 2.47)	0.37 (0.11; 0.91)	0.92 (0.34; 2.12)	0.96 (0.22; 3.34)	
	9.10 (1.38; 22.89)	Pregabalin	1.99 (0.36; 10.45)	1.79 (1.56; 5.84)	2.10 (1.44; 9.46)	0.66 (0.15; 3.83)	1.47 (0.40; 7.27)	0.53 (0.11; 3.32)	1.35 (0.32; 6.91)	1.41 (0.25; 8.46)	
	3.06 (0.93; 8.91)	Primidone	3.66 (0.61; 18.60)	3.34 (0.88; 10.73)	3.82 (0.83; 14.17)	1.22 (0.35; 4.26)	2.72 (0.90; 9.32)	1.88 (0.30; 9.28)	2.51 (0.66; 9.54)	2.62 (0.50; 12.93)	
	1.21 (0.50; 2.69)	Valproato	1.46 (0.28; 6.56)	1.31 (0.47; 3.35)	1.53 (0.41; 5.05)	0.48 (0.15; 1.77)	1.09 (0.47; 2.91)	0.74 (0.14; 3.12)	0.40 (0.10; 1.52)	2.03 (1.24; 4.13)	
	1.17 (0.37; 3.65)	vigabatrin	1.41 (0.23; 7.98)	1.27 (0.33; 4.45)	1.48 (0.30; 6.20)	0.46 (0.11; 2.32)	1.04 (0.30; 4.64)	0.71 (0.12; 4.01)	0.38 (0.08; 2.00)	0.97 (0.24; 4.14)	

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento das crises focais com estudos duplo cego.

Ineficácia Terapêutica	carbamaze pina	0.48 (0.25; 1.23)	0.79 (0.43; 1.46)	0.97 (0.70; 1.42)	1.49 (0.74; 3.31)	0.81 (0.39; 1.59)	0.32 (0.14; 0.78)	0.80 (0.50; 1.47)	0.54 (0.23; 1.39)	0.30 (0.13; 0.74)	3.61 (0.46; 39.13)	0.78 (0.38; 1.61)	0.82 (0.41; 1.60)	0.88 (0.37; 2.01)	Remissão das crises epilépticas
	1.87 (0.41; 16.01)	Clobazam	1.60 (0.52; 4.55)	1.98 (0.73; 5.19)	3.05 (0.96; 9.94)	1.65 (0.48; 4.93)	0.64 (0.20; 2.23)	1.60 (0.66; 4.29)	1.09 (0.30; 3.86)	0.62 (0.18; 2.09)	7.31 (0.76; 9.76)	1.59 (0.48; 5.06)	1.66 (0.55; 4.75)	1.78 (0.48; 5.95)	
	2.36 (0.86; 8.18)	1.27 (0.19; 9.47)	Gabapentin a	1.24 (0.72; 2.21)	1.87 (0.80; 4.86)	1.03 (0.45; 2.09)	0.41 (0.15; 1.15)	1.02 (0.50; 2.35)	0.69 (0.26; 1.87)	0.39 (0.14; 1.09)	4.65 (0.55; 5.61)	1.00 (0.45; 2.10)	1.05 (0.42; 2.49)	1.13 (0.37; 3.00)	
	2.31 (0.65; 4.31)	0.71 (0.12; 5.40)	0.56 (0.19; 2.30)	Lamotrigin a	1.55 (0.76; 3.35)	0.84 (0.39; 1.58)	0.33 (0.14; 0.81)	0.82 (0.48; 1.55)	0.55 (0.25; 1.26)	0.37 (0.23; 0.69)	3.76 (0.47; 9.02)	0.81 (0.39; 1.61)	0.84 (0.39; 1.70)	0.91 (0.34; 2.18)	
	0.47 (0.11; 1.71)	0.25 (0.03; 1.77)	0.20 (0.03; 0.84)	0.35 (0.06; 1.04)	Levetiraceta m	0.54 (0.19; 1.27)	0.21 (0.07; 0.65)	0.53 (0.22; 1.35)	0.36 (0.11; 1.04)	0.20 (0.06; 0.62)	2.40 (0.37; 21.31)	0.53 (0.19; 1.35)	0.55 (0.19; 1.40)	0.59 (0.18; 1.68)	
	1.10 (0.38; 5.59)	0.60 (0.09; 5.98)	0.47 (0.13; 2.48)	0.84 (0.22; 3.32)	2.41 (0.65; 15.62)	Oxcarbaze pina	0.40 (0.14; 1.24)	0.98 (0.45; 2.60)	0.67 (0.24; 2.15)	0.38 (0.13; 1.20)	4.46 (0.55; 5.31)	0.97 (0.44; 2.30)	1.62 (0.39; 2.73)	1.09 (0.36; 3.37)	
	1.30 (0.28; 6.99)	0.67 (0.08; 5.83)	0.54 (0.08; 3.66)	0.98 (0.12; 5.17)	2.74 (0.37; 26.37)	1.19 (0.12; 7.81)	Fenobarbit al	2.21 (1.52; 4.96)	1.69 (0.49; 5.55)	0.93 (0.35; 2.49)	11.19 (1.17; 43.21)	2.44 (0.77; 7.15)	2.50 (0.87; 6.80)	2.73 (0.78; 8.39)	
	0.99 (0.34; 4.17)	0.53 (0.11; 3.21)	0.42 (0.09; 2.31)	0.76 (0.16; 3.30)	2.13 (0.43; 18.11)	0.90 (0.13; 5.07)	0.77 (0.18; 4.08)	Fenitoína	0.69 (0.24; 1.72)	0.38 (0.15; 0.87)	4.50 (0.52; 46.07)	0.98 (0.37; 2.20)	1.01 (0.47; 1.98)	1.10 (0.37; 2.71)	
	9.33 (1.30; 14.11)	5.50 (0.39; 10.61)	4.33 (0.44; 5.68)	5.63 (1.76; 43.68)	22.11 (2.41; 37.11)	9.37 (0.78; 10.71)	8.11 (0.68; 14.28)	10.34 (0.84; 15.95)	pregabalin	0.56 (0.16; 1.97)	6.69 (0.73; 86.21)	1.45 (0.47; 4.13)	1.52 (0.49; 4.37)	1.62 (0.45; 5.38)	
	1.43 (0.33; 7.66)	0.76 (0.10; 6.48)	0.62 (0.09; 4.18)	1.11 (0.15; 5.69)	3.09 (0.46; 28.43)	1.31 (0.14; 8.80)	1.11 (0.22; 6.06)	1.45 (0.27; 6.33)	0.14 (0.01; 1.74)	Primidone	12.11 (1.30; 49.95)	2.59 (0.83; 7.75)	3.96 (1.31; 8.89)	2.97 (0.82; 9.31)	
	0.43 (0.03; 6.58)	0.22 (0.01; 4.45)	0.18 (0.01; 2.53)	0.31 (0.02; 3.53)	0.90 (0.11; 9.11)	0.37 (0.02; 4.73)	0.33 (0.01; 6.38)	0.43 (0.02; 6.58)	0.04 (0.00; 0.86)	0.29 (0.01; 5.51)	Sulthiame	0.22 (0.02; 1.84)	0.22 (0.02; 1.72)	0.24 (0.02; 2.21)	
	1.25 (0.35; 6.55)	0.69 (0.08; 6.05)	0.53 (0.12; 2.66)	0.97 (0.19; 3.84)	2.70 (0.55; 21.75)	1.15 (0.21; 5.21)	0.98 (0.12; 9.18)	1.26 (0.20; 7.98)	0.12 (0.01; 1.33)	0.87 (0.11; 7.65)	3.00 (0.20; 58.08)	Topiramato	1.05 (0.39; 2.76)	1.13 (0.35; 3.37)	
	3.76 (0.54; 8.35)	1.99 (0.19; 4.18)	1.59 (0.16; 23.40)	2.76 (0.29; 36.54)	7.96 (0.83; 16.21)	3.30 (0.27; 48.81)	2.87 (0.31; 46.31)	3.69 (0.56; 33.50)	0.35 (0.01; 9.84)	2.57 (0.27; 39.91)	8.61 (0.37; 382.54)	2.92 (0.24; 49.87)	Valproato	1.09 (0.36; 3.04)	
3.63 (0.66; 27.81)	1.95 (0.16; 21.30)	1.55 (0.18; 11.43)	2.75 (0.29; 17.35)	7.76 (0.90; 8.08)	3.30 (0.28; 24.66)	2.93 (0.25; 29.50)	3.71 (0.36; 28.28)	0.36 (0.02; 5.52)	2.61 (0.22; 26.13)	9.10 (0.37; 184.35)	2.87 (0.25; 24.84)	0.99 (0.04; 13.39)	vigabatrin		

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento das crises focais com estudos com período de manutenção > 24 semanas.

Ineficácia terapêutica		Remissão das crises epilépticas													
carbamazepina	0.51 (0.21; 1.30)	0.80 (0.45; 1.49)	0.95 (0.68; 1.34)	1.35 (0.70; 2.69)	0.92 (0.53; 1.67)	0.40 (0.20; 0.94)	0.89 (0.57; 1.52)	0.53 (0.22; 1.30)	0.33 (0.14; 0.79)	3.44 (0.41; 36.35)	0.84 (0.46; 1.58)	1.03 (0.63; 1.80)	0.87 (0.36; 2.01)		
1.92 (0.29; 13.39)	Clobazam	1.57 (0.54; 4.55)	1.86 (0.71; 4.88)	2.64 (0.87; 8.07)	1.81 (0.62; 5.20)	0.79 (0.25; 2.62)	1.73 (0.70; 4.56)	1.05 (0.29; 3.66)	0.65 (0.19; 2.22)	6.70 (0.65; 82.11)	1.63 (0.57; 4.87)	2.03 (0.73; 5.66)	1.70 (0.50; 5.86)		
2.66 (0.78; 10.61)	1.38 (0.14; 15.30)	gabapentina	1.19 (0.67; 2.04)	1.68 (0.72; 3.95)	1.14 (0.56; 2.32)	0.50 (0.20; 1.38)	1.10 (0.55; 2.35)	0.67 (0.24; 1.74)	0.41 (0.15; 1.15)	4.24 (0.49; 47.30)	1.04 (0.52; 2.09)	1.28 (0.62; 2.82)	1.09 (0.38; 2.90)		
1.77 (0.74; 6.79)	0.92 (0.13; 10.16)	0.67 (0.18; 3.39)	Lamotrigina	1.42 (0.71; 2.81)	0.96 (0.53; 1.79)	0.42 (0.19; 0.82)	0.93 (0.55; 1.66)	0.56 (0.24; 1.26)	0.35 (0.14; 0.85)	3.59 (0.44; 38.90)	0.88 (0.47; 1.63)	1.08 (0.61; 2.03)	0.91 (0.36; 2.25)		
0.84 (0.25; 2.95)	0.43 (0.04; 3.96)	0.24 (0.08; 0.89)	0.48 (0.09; 1.65)	Levetiracetam	0.68 (0.30; 1.53)	0.30 (0.12; 0.77)	0.66 (0.30; 1.49)	0.39 (0.13; 1.13)	0.25 (0.09; 0.69)	2.53 (0.35; 24.46)	0.62 (0.26; 1.49)	0.76 (0.34; 1.81)	0.65 (0.21; 1.85)		
1.52 (0.41; 8.82)	0.79 (0.08; 11.17)	0.57 (0.12; 3.90)	0.86 (0.18; 4.08)	1.78 (0.42; 12.01)	Oxcarbazepina	0.44 (0.18; 1.17)	0.96 (0.49; 2.03)	0.58 (0.21; 1.57)	0.36 (0.13; 1.98)	3.72 (0.44; 41.39)	0.91 (0.43; 1.89)	1.11 (0.56; 2.32)	0.94 (0.33; 2.53)		
1.32 (0.21; 8.51)	0.70 (0.06; 8.00)	0.50 (0.05; 4.79)	0.75 (0.07; 5.23)	1.56 (0.18; 14.31)	0.87 (0.07; 7.98)	Fenobarbital	2.19 (1.11; 4.77)	1.32 (0.38; 4.04)	0.82 (0.30; 2.06)	8.43 (2.95; 96.25)	2.07 (0.77; 5.14)	2.54 (0.54; 6.13)	2.16 (0.64; 6.23)		
1.06 (0.28; 4.96)	0.56 (0.08; 4.27)	0.40 (0.06; 2.98)	0.61 (0.09; 3.32)	1.27 (0.21; 9.49)	0.71 (0.08; 5.06)	0.81 (0.14; 5.56)	Fenitoína	0.60 (0.21; 1.54)	0.37 (0.15; 0.85)	3.86 (0.43; 40.28)	0.95 (0.44; 1.96)	1.16 (0.64; 2.06)	0.98 (0.35; 2.45)		
13.57 (1.35; 236.07)	6.92 (0.37; 205.93)	5.01 (0.41; 93.51)	7.53 (1.28; 45.22)	16.01 (1.33; 322.13)	8.68 (0.55; 157.51)	9.96 (0.53; 291.90)	12.43 (0.81; 283.26)	pregabalin	0.62 (0.18; 2.20)	6.43 (0.66; 78.37)	1.56 (0.58; 4.49)	1.94 (0.71; 5.54)	1.63 (0.47; 5.57)		
1.45 (0.24; 9.53)	0.77 (0.07; 8.58)	0.55 (0.05; 4.96)	0.84 (0.08; 5.72)	1.73 (0.20; 16.16)	0.97 (0.07; 8.53)	1.12 (0.14; 8.16)	1.36 (0.20; 8.34)	0.11 (0.00; 1.92)	0.58 (0.02; 14.58)	10.51 (1.10; 26.25)	2.54 (0.90; 7.07)	3.13 (1.21; 8.38)	2.64 (0.78; 8.66)		
0.85 (0.05; 12.40)	0.44 (0.01; 10.31)	0.32 (0.01; 5.76)	0.46 (0.02; 6.73)	1.00 (0.08; 11.44)	0.56 (0.02; 8.46)	0.65 (0.02; 16.41)	0.77 (0.03; 14.32)	0.06 (0.00; 0.91)	0.58 (0.01; 1.65)	sulthiame	0.24 (0.02; 2.17)	0.30 (0.03; 2.67)	0.25 (0.02; 2.53)		
1.50 (0.32; 8.81)	0.78 (0.07; 10.74)	0.56 (0.10; 3.53)	0.85 (0.14; 4.17)	1.77 (0.29; 14.26)	1.00 (0.14; 5.61)	1.14 (0.10; 15.17)	1.40 (0.15; 13.11)	0.11 (0.01; 1.65)	1.01 (0.09; 13.34)	1.79 (0.09; 45.55)	Topiramato	1.23 (0.57; 2.75)	1.04 (0.35; 2.92)		
4.02 (0.38; 78.27)	2.13 (0.12; 60.98)	1.51 (0.10; 40.40)	2.21 (0.15; 46.19)	4.71 (0.34; 132.24)	2.65 (0.15; 62.52)	3.06 (0.21; 77.74)	3.72 (0.44; 51.56)	0.30 (0.01; 13.34)	2.77 (0.18; 69.40)	4.81 (0.14; 289.74)	2.68 (0.14; 75.36)	valproato	0.84 (0.29; 2.16)		
2.19 (0.47; 9.56)	1.15 (0.09; 12.01)	0.84 (0.10; 5.34)	1.25 (0.15; 6.27)	2.64 (0.35; 17.42)	1.43 (0.13; 10.05)	1.66 (0.14; 16.76)	2.06 (0.23; 14.01)	0.16 (0.01; 2.45)	1.52 (0.13; 14.62)	2.54 (0.11; 60.38)	1.47 (0.13; 12.27)	0.54 (0.02; 8.66)	vigabatrina		

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento das crises focais com estudos com período de manutenção > 48 semanas.

Ineficácia terapêutica	carbamazepina	0.56 (0.28; 1.31)	0.80 (0.45; 1.49)	0.96 (0.68; 1.34)	1.35 (0.70; 2.69)	0.92 (0.53; 1.67)	0.40 (0.20; 0.94)	0.89 (0.57; 1.52)	0.53 (0.22; 1.30)	0.33 (0.14; 0.79)	3.44 (0.41; 36.35)	0.84 (0.46; 1.58)	1.03 (0.63; 1.80)	0.87 (0.36; 2.01)	Remissão das crises epilêpticas
	1.92 (0.29; 11.24)	Clobazam	1.57 (0.54; 4.55)	1.86 (0.71; 4.88)	2.64 (0.87; 8.07)	1.81 (0.62; 5.20)	0.79 (0.25; 2.62)	1.73 (0.70; 4.56)	1.05 (0.29; 3.66)	0.65 (0.19; 2.22)	6.70 (0.65; 82.11)	1.63 (0.57; 4.87)	2.03 (0.73; 5.66)	1.70 (0.50; 5.86)	
	3.66 (0.58; 10.62)	1.37 (0.16; 15.30)	gabapentina	1.19 (0.67; 2.04)	1.68 (0.72; 3.95)	1.67 (0.56; 2.32)	0.50 (0.20; 1.38)	1.10 (0.55; 2.35)	0.67 (0.24; 1.74)	0.41 (0.15; 1.15)	4.24 (0.49; 47.30)	1.04 (0.52; 2.09)	1.28 (0.62; 2.82)	1.09 (0.38; 2.90)	
	1.77 (0.74; 6.81)	0.93 (0.13; 10.16)	Lamotrigina	0.67 (0.18; 3.39)	1.42 (0.71; 2.81)	0.96 (0.53; 1.79)	0.87 (0.19; 0.82)	0.93 (0.55; 1.66)	0.56 (0.24; 1.26)	0.35 (0.14; 0.85)	3.59 (0.44; 38.90)	0.88 (0.47; 1.63)	1.08 (0.61; 2.03)	0.91 (0.36; 2.25)	
	0.83 (0.25; 2.94)	0.43 (0.06; 3.96)	Levetiracetam	0.24 (0.08; 0.89)	0.48 (0.09; 1.65)	0.68 (0.30; 1.53)	0.30 (0.12; 0.77)	0.66 (0.30; 1.49)	0.39 (0.13; 1.13)	0.25 (0.09; 0.69)	2.53 (0.35; 24.46)	0.62 (0.26; 1.49)	0.76 (0.34; 1.81)	0.65 (0.21; 1.85)	
	1.51 (0.41; 8.82)	0.85 (0.08; 11.17)	Oxcarbazepina	0.57 (0.12; 3.90)	0.86 (0.18; 4.08)	1.78 (0.42; 12.01)	0.44 (0.18; 1.17)	0.96 (0.49; 2.03)	0.58 (0.21; 1.57)	0.36 (0.13; 1.98)	3.72 (0.44; 41.39)	0.91 (0.43; 1.89)	1.11 (0.56; 2.32)	0.94 (0.33; 2.53)	
	1.33 (0.19; 8.52)	0.71 (0.06; 8.00)	Fenobarbital	0.50 (0.05; 4.79)	0.75 (0.07; 5.23)	1.56 (0.18; 14.31)	0.87 (0.07; 7.98)	2.19 (1.11; 4.77)	1.87 (0.38; 4.04)	0.82 (0.30; 2.06)	8.43 (2.95; 96.25)	2.07 (0.77; 5.14)	2.54 (0.54; 6.13)	2.16 (0.64; 6.23)	
	1.05 (0.28; 4.96)	0.56 (0.11; 4.26)	Fenitoína	0.40 (0.06; 2.98)	0.61 (0.09; 3.32)	1.27 (0.21; 9.49)	0.71 (0.08; 5.06)	0.81 (0.14; 5.56)	0.60 (0.21; 1.54)	0.37 (0.15; 0.85)	3.86 (0.43; 40.28)	0.95 (0.44; 1.96)	1.16 (0.64; 2.06)	0.98 (0.35; 2.45)	
	13.56 (1.39; 245.08)	6.92 (0.38; 187.91)	pregabalin	5.01 (0.41; 93.51)	7.53 (1.28; 45.22)	16.01 (1.33; 322.13)	8.68 (0.55; 157.51)	9.96 (0.53; 291.90)	12.43 (0.81; 283.26)	0.62 (0.18; 2.20)	6.43 (0.66; 78.37)	1.57 (0.58; 4.91)	1.94 (0.71; 5.54)	1.69 (0.47; 5.57)	
	1.46 (0.24; 9.59)	0.79 (0.08; 7.99)	Primidone	0.55 (0.05; 4.96)	0.84 (0.08; 5.72)	1.73 (0.20; 16.16)	0.97 (0.07; 8.53)	1.12 (0.14; 8.16)	1.36 (0.20; 8.34)	0.11 (0.00; 1.92)	10.51 (1.10; 26.25)	2.54 (0.90; 7.07)	3.13 (1.21; 8.38)	2.61 (0.78; 8.71)	
	0.84 (0.33; 12.42)	0.43 (0.02; 10.31)	sulthiame	0.32 (0.01; 5.76)	0.46 (0.02; 6.73)	1.00 (0.08; 11.44)	0.56 (0.02; 8.46)	0.65 (0.10; 16.43)	0.77 (0.03; 14.32)	0.06 (0.00; 0.91)	0.58 (0.02; 14.58)	0.24 (0.02; 2.17)	0.30 (0.03; 2.67)	0.25 (0.06; 2.50)	
	1.51 (0.31; 8.82)	0.78 (0.05; 10.74)	Topiramato	0.56 (0.10; 3.53)	0.85 (0.14; 4.17)	1.77 (0.29; 14.26)	1.00 (0.14; 5.61)	1.14 (0.10; 15.17)	1.40 (0.15; 13.11)	0.11 (0.01; 1.65)	1.79 (0.09; 45.55)	1.01 (0.09; 13.34)	1.23 (0.57; 2.75)	1.05 (0.36; 2.93)	
	4.00 (0.37; 78.27)	2.14 (0.12; 61.02)	valproato	1.51 (0.10; 40.40)	2.21 (0.15; 46.19)	4.71 (0.34; 132.24)	2.65 (0.15; 62.52)	3.06 (0.21; 77.74)	3.72 (0.44; 51.56)	0.30 (0.01; 13.34)	4.81 (0.14; 289.74)	2.68 (0.14; 75.36)		0.83 (0.41; 2.27)	
	2.54 (0.49; 9.57)	1.16 (0.12; 12.02)	vigabatrina	0.84 (0.10; 5.34)	1.25 (0.15; 6.27)	2.64 (0.35; 17.42)	1.43 (0.13; 10.05)	1.66 (0.14; 16.76)	2.06 (0.23; 14.01)	0.16 (0.01; 2.45)	2.54 (0.11; 60.38)	1.47 (0.13; 12.27)	0.54 (0.02; 8.66)		

Apêndice F - Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de adultos com epilepsia generalizada.

Ineficácia Terapêutica		Remissão das crises epilêpticas			
carbamazepina	0,96 (0,16, 4,94)	1,39 (0,13, 19,73)	0,65 (0,07, 3,94)	1,88 (0,39, 12,56)	
NA	lamotrigina	1,50 (0,12, 29,22)	0,67 (0,10, 3,30)	2,01 (0,35, 17,20)	
NA	197,49 (0,27, 357,91)	levetiracetam	0,47 (0,03, 4,24)	1,35 (0,20, 9,55)	
NA	NA	NA	fenitoína	2,93 (0,76, 19,73)	
NA	136,99 (0,22, 251,32)	0,72 (0,19, 2,72)	NA	valproato	

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de adultos com epilepsia

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	-0,01 (-2,48, 2,43)	-0,24 (-4,75, 3,46)	-0,04 (-1,80, 1,60)	0,88
carbamazepina, valproato	0,69 (-1,88, 3,22)	0,78 (-3,00, 5,47)	0,63 (-0,95, 2,53)	0,95
lamotrigina, fenitoína	-0,34 (-2,77, 2,17)	-0,67 (-5,19, 3,03)	-0,39 (-2,25, 1,19)	0,87
fenitoína, valproato	1,25 (-0,49, 3,81)	1,00 (-3,15, 5,15)	1,07 (-0,27, 2,98)	0,89

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de crianças com epilepsia generalizada.

Ineficácia Terapêutica		Remissão das crises epilêpticas			
etosuximida	0,34 (0,07, 1,79)	0,41 (0,03, 3,67)	0,46 (0,04, 2,70)	0,91 (0,17, 4,53)	
6,10 (0,60, 44,86)	lamotrigina	1,19 (0,11, 8,85)	1,36 (0,15, 5,79)	2,64 (0,63, 9,04)	
NA	NA	fenobarbital	1,12 (0,17, 5,33)	2,20 (0,42, 13,93)	
NA	NA	NA	fenitoína	1,98 (0,72, 8,63)	
1,07 (0,13, 9,75)	0,18 (0,04, 1,15)	NA	NA	valproato	

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratmetno de crianças com epilepsia.

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Remissão das crises epilépticas

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	0,00 (-2,13, 2,12)	-0,03 (-1,66, 1,57)	-0,03 (-1,22, 1,17)	0,98
carbamazepina, fenobarbital	0,12 (-1,95, 2,19)	0,37 (-1,89, 2,64)	0,22 (-1,20, 1,64)	0,85
carbamazepina, fenitoína	1,47 (-0,59, 3,54)	0,14 (-1,18, 1,42)	0,51 (-0,70, 1,70)	0,24
carbamazepina, valproato	0,68 (-0,77, 2,17)	1,36 (-0,03, 2,85)	0,97 (-0,07, 2,07)	0,46
etosuximida, lamotrigina	-1,15 (-3,26, 0,95)	-1,29 (-3,28, 0,60)	-1,25 (-2,76, 0,18)	0,91
lamotrigina, fenitoína	-0,36 (-2,35, 1,66)	0,89 (-0,35, 2,13)	0,55 (-0,53, 1,59)	0,26
lamotrigina, valproato	1,25 (0,24, 2,33)	0,42 (-1,02, 1,93)	1,00 (0,17, 1,87)	0,32
fenobarbital, fenitoína	0,33 (-1,88, 2,51)	0,21 (-1,70, 1,97)	0,29 (-1,20, 1,76)	0,93
fenobarbital, valproato	0,55 (-1,67, 2,71)	0,86 (-0,81, 2,61)	0,75 (-0,67, 2,20)	0,8
fenitoína, valproato	0,34 (-0,55, 1,35)	0,71 (-1,06, 2,44)	0,46 (-0,33, 1,32)	0,67

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia sem crises mioclônicas juvenis.

Ineficácia Terapêutica	carbamazepina	2,70 (1,16, 7,02)	1,06 (0,56, 2,10)	1,43 (0,53, 4,23)	0,29 (0,05, 1,71)	1,01 (0,50, 1,98)	0,90 (0,42, 1,97)	1,58 (0,65, 4,20)	1,95 (1,05, 3,84)	Remissão das crises epilépticas	
	NA	etosuximida	0,39 (0,19, 0,77)	0,53 (0,19, 1,50)	0,11 (0,02, 0,62)	0,38 (0,13, 0,94)	0,33 (0,14, 0,75)	0,60 (0,23, 1,52)	0,72 (0,36, 1,40)		
	NA	lamotrigina	5,55 (0,74, 36,96)	1,36 (0,54, 3,49)	0,28 (0,05, 1,45)	0,95 (0,41, 2,05)	0,85 (0,44, 1,58)	1,51 (0,75, 3,18)	1,82 (1,18, 2,92)		
	NA	levetiracetam	0,81 (0,04, 14,61)	0,15 (0,01, 1,86)	0,21 (0,03, 1,26)	0,69 (0,22, 2,04)	0,63 (0,23, 1,62)	1,11 (0,38, 3,39)	1,36 (0,60, 3,06)		
	NA	NA	NA	NA	nitrazepam	3,46 (0,54, 21,50)	3,10 (0,55, 17,63)	5,44 (1,28, 25,82)	6,60 (1,31, 36,25)		
	NA	NA	NA	NA	NA	fenobarbital	0,89 (0,41, 2,04)	1,58 (0,61, 4,65)	1,92 (0,94, 4,35)		
	NA	NA	1,88 (0,02, 158,75)	0,33 (0,00, 24,87)	2,32 (0,02, 255,28)	NA	NA	fenitoína	1,76 (0,77, 4,48)		2,13 (1,26, 3,92)
	NA	NA	0,46 (0,02, 7,36)	0,08 (0,01, 0,70)	0,57 (0,02, 12,92)	NA	NA	0,23 (0,00, 27,34)	topiramato		1,20 (0,58, 2,54)
	NA	NA	1,13 (0,15, 7,43)	0,20 (0,06, 0,69)	1,39 (0,14, 13,11)	NA	NA	0,61 (0,01, 35,48)	2,45 (0,29, 24,98)		valproato

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia sem crises mioclônicas juvenis.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	-0,00 (-1,10, 1,05)	0,17 (-0,90, 1,18)	0,10 (-0,62, 0,77)	0,78
carbamazepina, fenobarbital	0,11 (-0,84, 1,09)	-0,25 (-1,60, 1,10)	0,02 (-0,74, 0,68)	0,65
carbamazepina, valproato	0,63 (-0,48, 1,73)	0,73 (-0,19, 1,74)	0,69 (0,00, 1,37)	0,88
etosuximida, lamotrigina	-1,12 (-1,90, -0,41)	-0,48 (-1,40, 0,26)	-0,92 (-1,68, -0,23)	0,19
lamotrigina, fenitoína	-0,41 (-1,54, 0,77)	-0,11 (-0,95, 0,75)	-0,17 (-0,83, 0,47)	0,68
lamotrigina, valproato	0,64 (0,04, 1,27)	0,53 (-0,35, 1,44)	0,60 (0,17, 1,09)	0,83
fenobarbital, fenitoína	0,32 (-0,79, 1,40)	-0,52 (-1,56, 0,57)	-0,09 (-0,96, 0,75)	0,20
fenobarbital, valproato	0,44 (-0,77, 1,62)	0,85 (-0,02, 1,79)	0,69 (-0,05, 1,49)	0,49
fenitoína, valproato	0,81 (0,11, 1,51)	0,75 (-0,23, 1,79)	0,78 (0,21, 1,40)	0,92

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia sem crises mioclônicas juvenis e espasmos infantis.

Ineficácia Terapêutica	carbamazepina	2,75 (1,11, 6,97)	1,10 (0,54, 2,17)	1,46 (0,51, 4,14)	1,02 (0,48, 1,97)	0,93 (0,40, 2,04)	1,68 (0,62, 4,48)	2,00 (1,00, 3,92)	Remissão das crises epilêpticas	
	NA	etosuximida	0,40 (0,19, 0,79)	0,53 (0,18, 1,54)	0,37 (0,13, 0,98)	0,34 (0,13, 0,77)	0,61 (0,22, 1,62)	0,73 (0,36, 1,41)		
	NA	lamotrigina	5,51 (0,79, 36,66)	1,31 (0,54, 3,48)	0,93 (0,39, 2,13)	0,84 (0,44, 1,60)	1,52 (0,71, 3,33)	1,83 (1,18, 2,98)		
	NA	levetiracetam	0,82 (0,04, 16,06)	0,15 (0,01, 1,89)	0,69 (0,21, 2,05)	0,63 (0,22, 1,65)	1,15 (0,36, 3,42)	1,37 (0,62, 3,07)		
	NA	NA	NA	NA	fenobarbital	0,92 (0,38, 2,11)	1,65 (0,59, 4,89)	1,99 (0,95, 4,46)		
	NA	NA	0,34 (0,00, 26,43)	2,33 (0,02, 220,76)	NA	fenitoína	1,82 (0,74, 4,68)	2,18 (1,24, 4,06)		
	NA	NA	0,46 (0,03, 7,27)	0,08 (0,01, 0,71)	0,54 (0,02, 12,01)	NA	0,24 (0,00, 23,45)	topiramato		1,20 (0,55, 2,62)
	NA	NA	1,13 (0,17, 7,89)	0,21 (0,06, 0,71)	1,39 (0,16, 11,77)	NA	0,62 (0,01, 36,29)	2,50 (0,28, 26,31)		valproato

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia sem crises mioclônicas juvenis e espasmos infantis.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	-0,00 (-1,08, 1,09)	0,15 (-0,88, 1,20)	0,06 (-0,59, 0,74)	0,82
carbamazepina, fenobarbital	0,11 (-0,79, 1,02)	-0,27 (-1,57, 1,04)	0,01 (-0,69, 0,68)	0,6
carbamazepina, valproato	0,64 (-0,42, 1,71)	0,75 (-0,17, 1,70)	0,67 (0,05, 1,34)	0,86
etosuximida, lamotrigina	-1,13 (-1,89, -0,42)	-0,53 (-1,43, 0,21)	-0,94 (-1,68, -0,26)	0,22
lamotrigina, fenitoína	-0,37 (-1,55, 0,78)	-0,08 (-0,99, 0,76)	-0,16 (-0,81, 0,46)	0,65
lamotrigina, valproato	0,64 (0,06, 1,22)	0,55 (-0,34, 1,39)	0,60 (0,17, 1,07)	0,83
fenobarbital, fenitoína	0,37 (-0,79, 1,42)	-0,47 (-1,49, 0,54)	-0,12 (-0,89, 0,71)	0,24
fenobarbital, valproato	0,39 (-0,71, 1,65)	0,82 (-0,04, 1,82)	0,65 (-0,06, 1,47)	0,52
fenitoína, valproato	0,78 (0,07, 1,51)	0,76 (-0,31, 1,81)	0,76 (0,23, 1,37)	0,97

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia no tratamento de crises generalizadas sem crises de ausência, mioclônicas juvenis e espasmos infantis.

Ineficácia Terapêutica	carbamazepina	1,23 (0,55, 2,61)	1,31 (0,45, 4,31)	0,32 (0,04, 2,00)	1,00 (0,45, 2,14)	0,92 (0,37, 1,98)	1,70 (0,59, 4,82)	1,80 (0,90, 3,80)	Remissão das crises epilêpticas
	NA	lamotrigina	1,07 (0,37, 3,42)	0,25 (0,04, 1,45)	0,80 (0,32, 2,13)	0,73 (0,35, 1,52)	1,37 (0,60, 3,30)	1,45 (0,78, 2,94)	
	NA	NA	levetiracetam	0,24 (0,03, 1,51)	0,75 (0,22, 2,49)	0,69 (0,21, 1,95)	1,29 (0,36, 3,92)	1,35 (0,56, 3,27)	
	NA	NA	NA	nitrazepam	3,25 (0,48, 23,95)	2,91 (0,45, 19,81)	5,43 (1,16, 27,24)	5,78 (1,05, 36,96)	
	NA	NA	NA	NA	fenobarbital	0,90 (0,36, 2,10)	1,72 (0,55, 5,23)	1,83 (0,78, 4,33)	
	NA	NA	NA	NA	NA	fenitoína	1,89 (0,73, 5,08)	2,00 (1,10, 3,99)	
	NA	0,10 (0,01, 1,68)	0,38 (0,01, 19,84)	NA	NA	NA	topiramato	1,06 (0,48, 2,61)	
	NA	0,36 (0,03, 5,19)	1,38 (0,09, 22,62)	NA	NA	NA	3,66 (0,21, 66,97)	valproato	

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos dos desfechos de eficácia no tratamento de crises generalizadas sem crises de ausência, mioclônicas juvenis e espasmos infantis.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	-0,02 (-1,19, 1,21)	0,47 (-0,79, 1,67)	0,21 (-0,60, 0,96)	0,47
carbamazepina, fenobarbital	0,14 (-0,88, 1,15)	-0,31 (-1,76, 1,03)	-0,00 (-0,79, 0,76)	0,48
carbamazepina, valproato	0,60 (-0,62, 1,85)	0,60 (-0,50, 1,78)	0,59 (-0,10, 1,34)	1
lamotrigina, fenitoína	-0,39 (-1,72, 0,90)	-0,31 (-1,56, 0,74)	-0,32 (-1,06, 0,42)	0,91
lamotrigina, valproato	0,26 (-0,81, 1,40)	0,57 (-0,49, 1,71)	0,37 (-0,25, 1,08)	0,6
fenobarbital, fenitoína	0,23 (-0,81, 1,42)	-0,40 (-1,52, 0,63)	-0,10 (-1,02, 0,74)	0,4
fenobarbital, valproato	0,37 (-0,86, 1,68)	0,70 (-0,16, 1,77)	0,60 (-0,25, 1,47)	0,63
fenitoína, valproato	0,76 (0,12, 1,55)	0,47 (-0,68, 1,67)	0,69 (0,09, 1,38)	0,59

Apêndice G - Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Remissão das crises epilépticas.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina; gabapentina	-0,40 (-1,26; 0,40)	0,11 (-0,91; 1,11)	-0,24 (-0,84; 0,38)	0,33
carbamazepina; lamotrigina	0,03 (-0,33; 0,42)	-0,48 (-1,26; 0,39)	-0,03 (-0,36; 0,35)	0,22
carbamazepina; levetiracetam	0,48 (-0,36; 1,46)	1,29 (-0,82; 3,54)	0,40 (-0,30; 1,20)	0,49
carbamazepina; oxcarbazepina	-0,22 (-1,10; 0,60)	-1,18 (-3,56; 0,94)	-0,22 (-0,94; 0,46)	0,41
carbamazepina; fenitoína	-0,45 (-1,03; 0,22)	0,23 (-0,59; 1,14)	-0,23 (-0,69; 0,38)	0,20
carbamazepina; valproato	0,02 (-0,81; 0,91)	-0,75 (-1,90; 0,50)	-0,20 (-0,89; 0,47)	0,28
gabapentina; oxcarbazepina	0,16 (-0,66; 1,04)	-0,94 (-3,26; 1,18)	0,03 (-0,79; 0,74)	0,32
lamotrigina; levetiracetam	0,19 (-0,83; 0,98)	1,14 (-0,91; 3,46)	0,44 (-0,28; 1,21)	0,45
lamotrigina; oxcarbazepina	-0,11 (-1,01; 0,72)	-1,13 (-3,69; 0,96)	-0,18 (-0,95; 0,45)	0,37
lamotrigina; fenitoína	0,10 (-1,06; 1,23)	-0,31 (-0,94; 0,48)	-0,20 (-0,74; 0,44)	0,56
levetiracetam; oxcarbazepina	-1,43 (-3,78; 0,46)	-0,46 (-1,54; 0,64)	-0,61 (-1,64; 0,24)	0,37
fenitoína; valproato	-0,41 (-1,52; 0,64)	0,36 (-0,69; 1,37)	0,01 (-0,76; 0,68)	0,28

Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho Ineficácia Terapêutica

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina; lamotrigina	0,28 (-0,44; 1,53)	-1,56 (-67,79; 65,44)	0,27 (-0,43; 1,46)	0,96
carbamazepina; levetiracetam	-0,73 (-2,53; 0,85)	-2,73 (-6,35; 0,59)	-0,76 (-2,19; 0,53)	0,30
carbamazepina; oxcarbazepina	-0,04 (-1,70; 1,74)	1,87 (-1,30; 5,97)	0,10 (-0,97; 1,72)	0,25
carbamazepina; fenitoína	-0,06 (-1,26; 1,25)	11,10 (-2,05; 37,88)	-0,01 (-1,07; 1,43)	0,13
carbamazepina; valproato	16,27 (0,06; 58,61)	0,97 (-1,53; 3,68)	1,33 (-0,69; 3,90)	0,10
gabapentina; lamotrigina	-0,64 (-2,65; 1,41)	-0,69 (-2,22; 1,77)	-0,58 (-1,67; 0,83)	0,95
gabapentina; oxcarbazepina	-1,00 (-2,52; 0,51)	1,13 (-2,09, 4,61)	-0,75 (-2,05; 0,91)	0,19
lamotrigina; levetiracetam	-0,70 (-2,08; 0,87)	-2,71 (-6,31; - 0,05)	-1,05 (-2,79; 0,04)	0,14
lamotrigina; oxcarbazepina	-0,33 (-2,10; 1,29)	1,56 (-1,41; 5,69)	-0,17 (-1,52; 1,20)	0,21
levetiracetam; oxcarbazepina	2,33 (-0,25; 6,33)	0,46 (-1,55; 2,46)	0,88 (-0,42; 2,75)	0,23
fenitoína; valproato	1,02 (-1,11; 3,32)	17,86 (-0,10; 51,60)	1,31 (-0,59; 3,51)	0,09

Apêndice H - Referências dos estudos que apresentaram os desfechos de eficácia no tratamento de epilepsia focal (n=29)

ANDRADE, R. et al. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of rolandic epilepsy. *Revista de neurologia, Barcelona*, v. 49, n. 11, p. 581-586, 2009.

BORGGRAEFE, I. et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: A double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *European Journal of Paediatric Neurology*, London, v. 17, n. 5, p. 507-514, 2013.

BRODIE, M.J. et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: A double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, Copenhagen, v. 43, n. 9, p.993-1000, 2002.

BRODIE, M.J.; RICHENS, A.; YUEN, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet*, London, v. 345, n. 8948, p. 476-479, 1995.

CALLAGHAN, N. et al.. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, London, v. 48, n. 7, p. 639-644, 1985.

CHADWICK, D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet*, London, v. 354, n. 9172, p. 13-19, 1999.

CHADWICK, D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 1282-1288, 1998.

COPPOLA, G. et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): An open-label, parallel group trial. *Brain & Development*, Tokio, v. 29, n. 5, p. 281-284, 2007.

DONATI, F. et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 16, n. 8, p. 670-679, 2007.

EUN, S.H. et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. **Brain & Development**, Tokio, v. 34, n. 10, p. 818-823,.

KANG, H.C. et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, Copenhagen, 48(9): 1716-1723, 2007.

KWAN, P. et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. **Lancet Neurol**, London, v. 10, n. 10, p. 881-90,.

LEE, S.A. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 20, v. 1, p. 49-54, 2011.

MARSON, A.G. 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**, London, v. 369, p.1000–1015, 2007a.

MATTSON, R.H. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England of Journal Medicine**, Boston, v. 313, n. 3, p. 145-51, 1985.

MITSUDOME, A. et al. The effectiveness of clonazepam on the Rolandic discharges. **Brain & Development**, Tokio, v. 19, n. 4, p. 274-278, 1997.

NIETO-BARRERA, M. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 145-155, 2001.

RASTOGI, P. et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 39, n. 8, p.606-608, 1991.

RICHENS, A. et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 57, n. 6, p. 682-687, 1994.

SINISCALCHI, A. et al. Effects of phenobarbital and levetiracetam on PR and QTc intervals in patients with post-stroke seizure. **Clinical drug investigation**, Mairangi Bay, v. 34, n. 12, p. 879-886, 2014.

SO, E.L. et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 3, p. 149-152, 1992.

STEINER, T.J. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 5, p. 601-607, 1999.

STEINHOFF, B.J. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 14, n. 8, p. 597-605, 2005.

TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 257-262, 1996.

TRINKA, E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 84, n. 10, p. 1138-1147, 2013.

TROUPIN, A. et al. Carbamazepine--a double-blind comparison with phenytoin. **Neurology**, Minneapolis, v 27, n. 6, p.511-519, 1977.

TURNBULL, D.M. et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? **British Medical Journal**, London, v. 290, n. 6471, p. 815-819, 1985.

WERHAHN, K.J. et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 56, n. 3, p. 450-459, 2015.

ZAMPONI, N.; CARDINALI, C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 56, n. 5, p. 605-607, 1999.

Apêndice I - Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de pacientes com crises epiléticas tônico-clônicas, tônicas e clônicas generalizadas.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina, lamotrigina	-0,17 (-1,05, 1,07)	0,51 (-0,66, 1,55)	0,18 (-0,53, 0,92)	0,34
carbamazepina, fenobarbital	0,14 (-0,95, 1,18)	-0,37 (-1,77, 1,12)	0,06 (-0,76, 0,72)	0,51
carbamazepina, valproato	0,64 (-0,59, 1,81)	0,54 (-0,45, 1,72)	0,55 (-0,10, 1,28)	0,85
lamotrigina, fenitoína	-0,40 (-1,56, 0,89)	-0,34 (-1,44, 0,78)	-0,34 (-1,03, 0,38)	0,87
lamotrigina, valproato	0,26 (-0,84, 1,33)	0,56 (-0,48, 1,68)	0,34 (-0,22, 1,04)	0,60
fenobarbital, fenitoína	0,23 (-0,77, 1,43)	-0,43 (-1,52, 0,56)	-0,12 (-0,94, 0,72)	0,27
fenobarbital, valproato	0,38 (-0,85, 1,68)	0,74 (-0,17, 1,88)	0,52 (-0,17, 1,44)	0,59
fenitoína, valproato	0,82 (0,07, 1,58)	0,48 (-0,74, 1,74)	0,69 (-0,07, 1,37)	0,57

Apêndice J - Referências dos estudos que apresentaram os desfechos de eficácia no tratamento de epilepsia generalizada (n=19).

BRODIE, M.J.; RICHENS, A.; YUEN, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Lancet**, London, v. 345, n. 8948, p. 476-479, 1995.

CALLAGHAN, N. et al. Comparative Study of Ethosuximide and Sodium Valproate in the Treatment of Typical Absence Seizures. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 24, p. 830-836, 1982.

CALLAGHAN, N. et al.. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 48, n. 7, p. 639-644, 1985.

COPPOLA, G. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, n. 9, p. 1049-1053, 2004.

FALLAH, R. et al. Randomised Clinical Efficacy Trial of Topiramate and Nitrazepam in Treatment of Infantile Spasms. **Iranian Journal of Child Neurology**, Tehran, v. 8, n. 1, p. 12-19, 2014.

FRANK, L.M. et al . Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 7, p. 973-979, 1999.

GLAUSER, T.A. et al. . Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 1, p. 141-155, 2013.

LEVISOHN, P.M.; HOLLAND, K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 10, n. 4, p. 547-552, 2007.

MACHADO, R.A. et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 10, p. 546-555, 2013.

MARSON, A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 369, n. 9566, p. 1016-1026, 2007b.

RAMSAY, R.E. et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 1, p. 55-60, 1992.

RASTOGI, P. et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 39, n. 8, p.606-608, 1991.

RICHENS, A. et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 57, n. 6, p. 682-687, 1994.

STEINER, T.J. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 5, p. 601-607, 1999.

STEINHOFF, B.J. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 14, n. 8, p. 597-605, 2005.

THILOTHAMMAL, N.; BANU, K.; RATNAM, R.S. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. **Indian Pediatrics**, Bombay, v. 33, n. 7, p. 549-555, 1996.

TRINKA, E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with

newly diagnosed epilepsy. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 84, n. 10, p. 1138-1147, 2013.

TURNBULL, D.M. et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? **British Medical Journal**, London, v. 290, n. 6471, p. 815-819, 1985.

WILDER, B.J. et al. Comparison of valproic acid and phenytoin in newly diagnosed tonic-clonic seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 33, n. 11, p. 1474-1476, 1983.

Apêndice K - Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos da eficácia dos fármacos antiepilépticos no tratamento de pacientes com crises de ausência.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
etosuximida, lamotrigina, valproato	-1,17 (-2,50, 0,22)	-0,86 (-3,01, 1,14)	-1,16 (-2,23, - 0,10)	0,77

Apêndice L - Modelo de *Node-splitting* das meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de Interrromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis.

Nome	Efeito direto	Efeito indireto	Modelo geral	Valor p
carbamazepina; clobazam	-1,17 (-2,49; 0,08)	-28,94 (-98,80; 3,29)	-1,44 (-2,58; -0,30)	0,06
carbamazepina; gabapentina	-0,75 (-1,32; -0,21)	-1,32 (-2,45; -0,20)	-0,86 (-1,39; -0,40)	0,33
carbamazepina; lamotrigina	-0,86 (-1,24; -0,51)	-0,88 (-1,44; -0,37)	-0,89 (-1,22; -0,60)	0,95
carbamazepina; levetiracetam	-0,21 (-0,95; 0,59)	0,53 (-1,34; 2,73)	-0,12 (-0,80; 0,59)	0,47
carbamazepina; oxcarbazepina	-0,42 (-1,19; 0,33)	-0,91 (-1,79; -0,08)	-0,60 (-1,18; -0,10)	0,38
carbamazepina; fenobarbital	0,70 (0,12; 1,31)	28,52 (1,36; 90,85)	0,80 (0,27; 1,41)	0,03
carbamazepina; fenitoína	-0,29 (-0,90; 0,30)	0,71 (0,08; 1,36)	0,24 (-0,18; 0,68)	0,01
carbamazepina; topiramato	-0,09 (-0,80; 0,61)	-0,13 (-1,00; 0,63)	-0,20 (-0,70; 0,27)	0,94
carbamazepina; valproato	-0,20 (-0,80; 0,35)	-0,67 (-1,21; -0,21)	-0,45 (-0,88; -0,10)	0,20
clobazam; fenitoína	1,49 (0,20; 2,91)	1,75 (0,32; 3,17)	1,68 (0,57; 2,84)	0,76
gabapentina; lamotrigina	-0,08 (-0,69; 0,54)	-0,02 (-0,68; 0,66)	-0,02 (-0,51; 0,47)	0,87
gabapentina; oxcarbazepina	0,55 (-0,42; 1,50)	-0,00 (-0,83; 0,80)	0,27 (-0,41; 0,90)	0,35
gabapentina; topiramato	0,72 (-0,34; 1,76)	0,66 (-0,17; 1,47)	0,68 (0,07; 1,30)	0,92
lamotrigina; levetiracetam	1,01 (-0,83; 2,71)	0,72 (-0,09; 1,62)	0,77 (0,06; 1,55)	0,79
lamotrigina; oxcarbazepina	0,54 (-0,47; 1,47)	0,03 (-0,70; 0,75)	0,29 (-0,28; 0,83)	0,37
lamotrigina; fenitoína	0,27 (-0,87; 1,45)	1,31 (0,83; 1,84)	1,14 (0,68; 1,62)	0,10
lamotrigina; pregabalin	0,13 (-0,90; 1,15)	-0,27 (-2,32; 1,70)	0,06 (-0,84; 0,93)	0,72
lamotrigina; topiramato	0,83 (0,06; 1,57)	0,51 (-0,27; 1,28)	0,70 (0,21; 1,19)	0,53
lamotrigina; valproato	0,56 (0,06; 1,08)	0,29 (-0,30; 0,85)	0,44 (0,05; 0,81)	0,46
levetiracetam; oxcarbazepina	-34,89 (-135,40; 1,11)	-0,42 (-1,35; 0,43)	-0,48 (-1,41; 0,33)	0,08
levetiracetam; pregabalin	-1,01 (-2,92; 0,70)	-0,60 (-1,94; 0,69)	-0,71 (-1,80; 0,29)	0,71
oxcarbazepina; fenitoína	1,60 (0,67; 2,68)	0,48 (-0,15; 1,17)	0,85 (0,30; 1,47)	0,06

oxcarbazepina; topiramato	0,24 (-0,79; 1,23)	0,40 (-0,34; 1,22)	0,41 (-0,21; 1,07)	0,77
oxcarbazepina; valproato	-0,40 (- 1,60; 0,83)	0,29 (-0,33; 0,97)	0,15 (-0,42; 0,72)	0,31

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de tolerabilidade dos fármacos com estudos duplo cego.

carbamazepina	0.21 (0.06; 0.56)	0.49 (0.18; 1.18) 2.00	1.45 (0.25; 10.43) 5.95	0.37 (0.24; 0.67) 1.76	0.41 (0.19; 0.56) 1.71	0.88 (0.44; 1.80) 3.75	0.53 (0.31; 0.91) 2.29	2.24 (1.63; 4.18) 9.26	1.45 (0.86; 1.92) 5.37	0.41 (0.15; 0.70) 1.81	3.17 (1.37; 7.39)	0.11 (0.04; 1.10)	0.83 (0.50; 1.31)	0.39 (0.46; 0.95)	0.41 (0.13; 0.80)	0.15 (0.07; 1.62)	Interromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis
Clobazam	(0.46; 8.64)	(0.70; 59.24)	(0.51; 6.03)	(0.53; 5.56)	(1.02; 14.40)	(0.67; 7.95)	(2.82; 33.45)	(1.74; 17.11)	(0.44; 7.67)	(3.75; 24.41)	(0.00; 3.34)	(0.00; 21.68)	(1.09; 8.83)	(0.80; 0.80)	(0.33; 6.12)	(1.78; 25.34)	
Etosuximida		2.98 (0.43; 25.06)	0.88 (0.32; 2.42)	0.86 (0.35; 2.15)	1.85 (0.60; 6.36)	1.15 (0.40; 3.18)	4.59 (1.72; 15.06)	2.65 (1.02; 6.42)	0.91 (0.25; 3.36)	1.81 (0.44; 7.67)	6.59 (2.12; 24.51)	0.22 (0.05; 1.21)	1.72 (0.62; 4.63)	1.34 (0.53; 3.30)	0.77 (0.19; 2.53)	1.52 (0.67; 9.48)	
felbamate			0.29 (0.04; 1.72)	0.29 (0.04; 1.66)	0.63 (0.08; 4.18)	0.38 (0.05; 2.32)	1.56 (0.20; 10.15)	0.99 (0.12; 5.41)	0.33 (0.14; 2.24)	1.81 (0.44; 7.67)	2.18 (0.27; 16.30)	0.05 (0.05; 1.43)	0.78 (0.08; 3.50)	0.45 (0.06; 2.43)	0.25 (0.03; 1.69)	0.31 (0.02; 4.56)	
Gabapentina			0.98 (0.60; 1.60)	2.11 (0.95; 5.08)	1.31 (0.66; 2.47)	5.25 (2.62; 12.01)	2.25 (1.75; 4.51)	1.03 (0.38; 2.81)	7.56 (2.98; 21.26)	0.19 (0.02; 2.93)	7.72 (3.31; 19.34)	0.02 (0.01; 2.67)	1.99 (1.07; 3.98)	1.42 (0.86; 2.64)	0.87 (0.29; 2.17)	2.74 (1.05; 8.22)	
Lamotrigina			2.46 (1.09; 4.42)	1.33 (0.75; 2.29)	5.12 (3.03; 12.66)	3.23 (1.99; 5.74)	1.07 (0.43; 2.53)	7.72 (3.31; 19.34)	0.16 (0.01; 2.67)	2.00 (1.28; 3.38)	1.51 (1.05; 2.24)	2.00 (1.28; 3.38)	1.51 (1.05; 2.24)	(1.05; 0.32; 2.04)	2.85 (1.22; 8.42)		
Levetiracetam			0.62 (0.24; 1.40)	2.52 (1.04; 6.26)	1.44 (0.63; 3.18)	0.48 (0.12; 1.33)	3.73 (1.22; 10.46)	0.12 (0.00; 1.23)	3.73 (1.22; 10.46)	0.12 (0.00; 1.23)	3.73 (1.22; 10.46)	0.12 (0.00; 1.23)	0.94 (0.49; 1.53)	0.73 (0.31; 1.53)	0.41 (0.11; 1.15)	1.31 (0.52; 4.43)	
Oxcarbazepina			4.03 (2.04; 9.89)	2.34 (1.36; 4.32)	0.789 (0.29; 2.32)	0.16 (0.09; 0.77)	5.71 (2.32; 15.76)	0.18 (0.02; 2.32)	5.71 (2.32; 15.76)	0.18 (0.02; 2.32)	5.71 (2.32; 15.76)	0.18 (0.02; 2.32)	1.59 (0.82; 2.93)	1.21 (0.76; 2.06)	0.67 (0.22; 1.70)	1.12 (0.75; 7.25)	
Fenobarbital			0.58 (0.30; 1.02)	0.16 (0.09; 0.77)	0.16 (0.09; 0.77)	1.47 (0.51; 3.36)	0.03 (0.01; 0.52)	1.47 (0.51; 3.36)	0.03 (0.01; 0.52)	1.47 (0.51; 3.36)	0.03 (0.01; 0.52)	0.39 (0.13; 0.67)	0.39 (0.13; 0.67)	0.34 (0.06; 0.41)	0.53 (0.17; 1.31)		
Fenitoína			0.25 (0.09; 0.78)	2.65 (1.95; 5.91)	0.90 (0.37; 1.62)	0.21 (0.05; 0.90)	2.65 (1.95; 5.91)	0.21 (0.05; 0.90)	2.65 (1.95; 5.91)	0.21 (0.05; 0.90)	2.65 (1.95; 5.91)	0.21 (0.05; 0.90)	1.62 (0.76; 5.12)	0.52 (0.33; 0.88)	0.31 (0.10; 0.62)	0.91 (0.35; 2.47)	
Pregabalin			7.18 (2.21; 28.76)	0.21 (0.05; 2.96)	0.21 (0.05; 2.96)	7.18 (2.21; 28.76)	0.21 (0.05; 2.96)	7.18 (2.21; 28.76)	0.21 (0.05; 2.96)	7.18 (2.21; 28.76)	0.21 (0.05; 2.96)	1.92 (0.76; 5.12)	1.49 (0.57; 4.75)	0.85 (0.21; 2.74)	2.65 (0.78; 10.75)		
Primidone			0.04 (0.01; 0.43)	0.25 (0.11; 0.76)	0.25 (0.11; 0.76)	0.04 (0.01; 0.43)	0.25 (0.11; 0.76)	0.04 (0.01; 0.43)	0.25 (0.11; 0.76)	0.04 (0.01; 0.43)	0.25 (0.11; 0.76)	0.25 (0.11; 0.76)	0.22 (0.01; 0.47)	0.12 (0.04; 0.35)	0.36 (0.11; 1.43)		
Sulthiamide			8.61 (0.69; 58.23)	6.61 (0.54; 175.00)	3.79 (0.14; 81.28)	12.29 (0.91; 320.41)	0.25 (0.09; 0.78)	12.29 (0.91; 320.41)	0.25 (0.09; 0.78)	12.29 (0.91; 320.41)	0.25 (0.09; 0.78)	8.61 (0.69; 58.23)	6.61 (0.54; 175.00)	3.79 (0.14; 81.28)	12.29 (0.91; 320.41)		
Topiramato			0.78 (0.14; 1.28)	0.45 (0.14; 1.10)	0.45 (0.14; 1.10)	1.40 (0.50; 4.57)	0.58 (0.20; 1.35)	1.40 (0.50; 4.57)	0.58 (0.20; 1.35)	1.40 (0.50; 4.57)	0.58 (0.20; 1.35)	0.78 (0.14; 1.28)	0.45 (0.14; 1.10)	1.40 (0.50; 4.57)			
Valproato			0.58 (0.20; 1.35)	1.81 (0.71; 5.78)	1.81 (0.71; 5.78)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	0.78 (0.14; 1.28)	0.45 (0.14; 1.10)	1.40 (0.50; 4.57)			
Vigabatrina			3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	0.78 (0.14; 1.28)	0.45 (0.14; 1.10)	1.40 (0.50; 4.57)			
Zonisamida			0.58 (0.20; 1.35)	1.81 (0.71; 5.78)	1.81 (0.71; 5.78)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	3.15 (0.99; 14.52)	0.58 (0.20; 1.35)	0.78 (0.14; 1.28)	0.45 (0.14; 1.10)	1.40 (0.50; 4.57)			

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos com período de manutenção > 24 semanas.

carbamazepina	0.31 (0.03; 0.58)	0.44 (0.15; 1.27)	0.44 (0.23; 0.64)	0.41 (0.29; 0.55)	0.88 (0.45; 1.80)	0.51 (0.33; 0.90)	2.20 (1.31; 4.11)	1.34 (0.89; 1.96)	0.42 (0.16; 1.05)	3.21 (1.23; 7.39)	0.11 (0.02; 1.15)	0.83 (0.49; 1.10)	0.63 (0.42; 0.91)	0.32 (0.18; 0.89)	1.08 (0.45; 2.47)
clobazam		0.89 (0.47; 8.99)	0.86 (0.54; 6.55)	0.86 (0.53; 5.56)	1.85 (0.60; 6.36)	1.15 (0.40; 3.18)	4.19 (1.72; 14.18)	2.61 (1.01; 7.42)	1.81 (0.45; 7.52)	13.56 (3.46; 53.51)	0.41 (0.03; 5.32)	3.45 (1.03; 11.68)	2.34 (0.78; 4.80)	1.52 (0.34; 6.56)	3.62 (1.23; 23.46)
Etosuximida			0.89 (0.32; 2.42)	0.86 (0.35; 2.15)	1.85 (0.60; 6.36)	1.15 (0.40; 3.18)	4.19 (1.72; 14.18)	2.61 (1.01; 7.42)	1.81 (0.45; 7.52)	6.82 (2.06; 21.52)	0.21 (0.02; 2.45)	1.72 (0.60; 6.37)	1.67 (0.54; 3.31)	0.75 (0.11; 2.45)	2.45 (0.73; 9.46)
Gabapentina				0.98 (0.60; 1.60)	2.11 (0.95; 5.08)	1.31 (0.66; 2.47)	5.26 (2.67; 10.05)	3.01 (1.70; 5.81)	1.09 (0.38; 2.61)	7.54 (2.92; 20.36)	0.24 (0.02; 3.96)	1.45 (1.27; 2.19)	1.54 (0.89; 2.61)	0.84 (0.23; 2.47)	2.76 (1.03; 9.62)
Lamotrigina					2.15 (1.06; 4.70)	1.33 (0.75; 2.29)	5.45 (3.22; 9.74)	3.12 (1.98; 5.04)	1.05 (0.43; 2.53)	7.72 (3.34; 21.54)	0.25 (0.02; 2.93)	2.05 (1.21; 3.49)	1.52 (1.04; 2.27)	0.89 (0.32; 2.99)	2.67 (1.75; 8.53)
Levetiracetam						0.62 (0.24; 1.40)	2.51 (2.05; 6.26)	1.45 (0.67; 3.21)	0.51 (0.24; 1.33)	5.27 (1.31; 8.66)	0.14 (0.02; 1.13)	0.96 (0.38; 2.09)	0.75 (0.33; 1.61)	0.44 (0.09; 1.15)	1.31 (0.45; 2.43)
Oxcarbazepina							4.15 (2.31; 9.37)	2.34 (1.67; 4.78)	0.78 (0.29; 2.32)	4.75 (2.13; 13.09)	0.22 (0.00; 1.42)	1.56 (0.84; 2.89)	1.18 (0.70; 2.19)	0.80 (0.12; 1.68)	2.10 (0.15; 7.22)
Fenobarbital								0.89 (0.71; 1.12)	0.25 (0.02; 0.53)	1.45 (0.56; 3.23)	0.13 (0.02; 0.58)	0.36 (0.17; 0.72)	0.32 (0.09; 0.51)	0.14 (0.06; 0.48)	0.53 (0.38; 1.39)
fenitoína									0.38 (0.35; 0.89)	2.46 (1.39; 5.28)	0.08 (0.01; 0.43)	0.65 (0.36; 1.12)	0.52 (0.34; 0.87)	0.31 (0.03; 0.76)	0.91 (0.35; 2.60)
Pregabalin										7.29 (2.23; 25.36)	0.21 (0.04; 2.52)	1.91 (0.72; 5.24)	1.67 (0.87; 3.29)	0.84 (0.21; 2.74)	2.31 (0.68; 11.23)
primidone											0.02 (0.00; 0.45)	0.34 (0.13; 0.78)	0.21 (0.12; 0.56)	0.09 (0.02; 0.38)	0.31 (0.13; 1.41)
sulthiame												8.58 (0.78; 67.32)	6.65 (0.51; 147.07)	3.82 (0.26; 37.84)	8.45 (0.65; 54.32)
Topiramato													0.75 (0.46; 1.28)	0.46 (0.15; 1.11)	1.41 (0.53; 4.67)
valproato														0.58 (0.23; 1.37)	1.82 (0.73; 5.67)
vigabatrin															3.87 (0.98; 13.22)
Zonisamida															

Interromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis

Meta-análises de comparação de múltiplos tratamentos do desfecho de tolerabilidade dos fármacos antiepilépticos com período de manutenção > 48 semanas.

carbamazepina	0.29 (0.37; 0.98)	0.73 (0.13; 1.19)	0.77 (0.23; 0.67)	0.71 (0.29; 0.55)	0.88 (0.75; 1.80)	0.51 (0.33; 0.90)	2.20 (1.31; 7.11)	1.37 (0.89; 1.96)	0.72 (0.16; 1.05)	3.21 (1.23; 9.39)	0.11 (0.02; 1.15)	0.83 (0.79; 1.10)	0.63 (0.72; 0.91)	0.32 (0.18; 0.89)	1.08 (0.75; 2.79)
clobazam		2.05 (0.79; 8.99)	1.63 (0.57; 6.55)	1.91 (0.53; 5.56)	3.97 (1.02; 17.70)	2.29 (0.39; 9.95)	9.32 (2.81; 32.71)	5.28 (1.96; 19.37)	1.81 (0.75; 9.52)	13.56 (3.76; 53.51)	0.71 (0.03; 5.32)	3.75 (1.03; 11.68)	2.37 (0.98; 7.80)	1.52 (0.37; 6.56)	3.62 (1.23; 23.76)
Etosuximida		0.89 (0.32; 2.72)	0.86 (0.35; 2.15)	1.85 (0.60; 6.36)	1.15 (0.70; 3.18)	1.31 (0.66; 2.79)	7.19 (1.92; 17.18)	2.61 (1.01; 9.72)	0.91 (0.25; 3.26)	6.82 (2.06; 21.52)	0.21 (0.02; 2.75)	1.92 (0.60; 6.39)	1.69 (0.57; 3.31)	0.95 (0.11; 2.75)	2.75 (0.93; 9.76)
Gabapentina		0.98 (0.60; 1.60)		2.11 (0.95; 5.08)	1.31 (0.66; 2.79)	2.15 (1.06; 7.90)	5.26 (2.69; 10.05)	3.01 (1.90; 5.81)	0.91 (0.38; 2.61)	9.57 (2.92; 20.36)	0.27 (0.02; 3.96)	1.75 (1.29; 2.19)	1.57 (0.89; 2.61)	0.87 (0.23; 2.79)	2.96 (1.03; 9.62)
Lamotrigina					1.33 (0.95; 2.29)	2.15 (1.06; 7.90)	5.75 (3.22; 9.97)	3.12 (1.98; 5.07)	1.05 (0.73; 2.53)	9.92 (3.37; 21.57)	0.25 (0.02; 2.93)	2.05 (1.21; 3.79)	1.52 (1.07; 2.29)	0.89 (0.32; 2.99)	2.69 (1.95; 8.53)
Levetiracetam					0.62 (0.27; 1.70)	2.51 (2.05; 6.26)	1.75 (0.69; 3.21)	0.51 (0.27; 1.33)	0.98 (0.29; 2.32)	5.29 (1.31; 8.66)	0.17 (0.02; 1.13)	0.96 (0.38; 2.09)	0.95 (0.33; 1.61)	0.77 (0.09; 1.15)	1.31 (0.75; 2.73)
Oxcarbazepina						7.15 (2.31; 9.39)	2.37 (1.69; 7.98)	0.98 (0.29; 2.32)	0.22 (0.00; 1.72)	7.95 (2.13; 13.09)	0.22 (0.00; 1.72)	1.56 (0.87; 2.89)	1.18 (0.90; 2.19)	0.80 (0.12; 1.68)	2.10 (0.15; 9.22)
Fenobarbital							0.89 (0.91; 1.12)	0.25 (0.02; 0.53)	0.13 (0.02; 0.58)	1.75 (0.56; 3.23)	0.13 (0.02; 0.58)	0.36 (0.19; 0.92)	0.32 (0.09; 0.51)	0.17 (0.06; 0.78)	0.53 (0.38; 1.39)
fenitoína								0.38 (0.35; 0.89)	0.08 (0.01; 0.73)	2.76 (1.39; 5.28)	0.08 (0.01; 0.73)	0.65 (0.36; 1.12)	0.52 (0.37; 0.89)	0.31 (0.03; 0.96)	0.91 (0.35; 2.60)
Pregabalin									0.21 (0.07; 2.52)	9.29 (2.23; 25.36)	0.21 (0.07; 2.52)	1.91 (0.92; 5.27)	1.69 (0.89; 3.29)	0.87 (0.24; 2.97)	2.31 (0.68; 11.23)
primidone									0.02 (0.00; 0.75)		0.02 (0.00; 0.75)	0.37 (0.13; 0.98)	0.21 (0.12; 0.56)	0.09 (0.08; 0.38)	0.31 (0.13; 1.71)
sulthiame												8.58 (0.98; 69.32)	6.65 (0.51; 179.09)	3.82 (0.26; 39.87)	8.75 (0.65; 57.32)
Topiramato												0.95 (0.76; 1.28)	0.76 (0.15; 1.11)	1.71 (0.53; 7.69)	
valproato													0.58 (0.23; 1.39)	1.82 (0.93; 5.69)	
vigabatrin														3.69 (0.98; 13.32)	
Zonisamida															

Interromperam o tratamento devido à reações adversas intoleráveis

Apêndice N - Referências dos estudos que apresentaram o desfecho de tolerabilidade (n=58)

ANDRADE, R. et al. A prospective, open, controlled and randomised study of clobazam versus carbamazepine in patients with frequent episodes of rolandic epilepsy. **Revista de neurologia**, Barcelona, v. 49, n. 11, p. 581-586, 2009.

BANU, S.H. et al. Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. **Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 334, n. 7605, p. 1207, 2007.

BAULAC, M. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. **Lancet Neurol**, London, v. 11, n. 7, p. 579-588, 2012.

Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27(3): 195-204.

BITON, V. et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 56, n. 2, p. 172-177, 2001.

BORGGRAEFE, I. et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: A double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). **European Journal of Paediatric Neurology**, London, v. 17, n. 5, p. 507-514, 2013.

BRODIE, M.J. et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: A double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 43, n. 9, p.993-1000, 2002.

BRODIE, M.J. et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, Minneapolis, v. 68, n. 6, p. 402-408, 2007.

BRODIE, M.J.; OVERSTALL, P.W.; GIORGI, L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 37, n. 1, p.81-87, 1999.

BRODIE, M.J.; RICHENS, A.; YUEN, A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. **Lancet**, London, v. 345, n. 8948, p. 476-479, 1995.

CANADIAN STUDY GROUP FOR CHILDHOOD EPILEPSY. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 39, n. 9, p. 952-959, 1998.

CHADWICK, D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. **Lancet**, London, v. 354, n. 9172, p. 13-19, 1999.

CHADWICK, D.W. et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. **Neurology**, Minneapolis, v. 51, n. 5, p. 1282-1288, 1998.

CHEN, Y.J.; KANG, W.M.; SO, W.C. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 37, n. 1, p. 81-86, 1996.

CHRISTE, W. et al. A double-blind controlled clinical trial: Oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 26, n. 3, p. 451-460, 1997.

CONSOLI, D. et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). **Cerebrovascular Diseases**, Basel, v. 34, n. 4, p. 282-289, 2012.

COPPOLA, G. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 45, n. 9, p. 1049-1053, 2004.

CRAIG, I.; TALLIS, R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a single-blind randomized comparative study. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 35, n. 2, p. 381-390, 1994.

DAM, M. et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 3, n. 1, p. 70-76, 1989.

EUN, S.H. et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. **Brain & Development**, Tokio, v. 34, n. 10, p. 818-823, 2012.

FAUGHT, E. et al. Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active-control trial. **Neurology**, Minneapolis, v. 43, n. 4, p. 688-692, 1993.

FEKSI, A.T. et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). **Lancet**, London, v. 337, n. 8738, p. 406-409, 1991.

FORSYTHE, I. et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 33, n. 6, p. 524-534, 1991.

GILAD, R. et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. **Clinical Neuropharmacology**, New York, v. 30, n. 4, p. 189-195, 2007.

GLAUSER, T.A. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: Initial monotherapy outcomes at 12 months. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 54, n. 1, p. 141-155, 2013.

GUERREIRO, M.M. et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 205-213, 1997.

HELLER, A.J. et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, London, v. 58, n. 1 p. 44-50, 1995.

KÄLVIÄINEN, R.; NOUSIAINEN, I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. **CNS Drugs**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 217-230, 2001.

KANG, H.C. et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, 48(9): 1716-1723, 2007.

KAUSHAL, S. et al.. Safety and efficacy of clobazam versus phenytoin-sodium in the antiepileptic drug treatment of solitary cysticercus granulomas. **Neurology India**, Bombay, v. 54, n. 2, p. 157-160, 2006.

KWAN, P. et al. Effects of valproate or lamotrigine monotherapy on the reproductive endocrine and insulin-related metabolic profile in Chinese adults with epilepsy: a prospective randomized study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 14, n. 4, p. 610-616, 2009.

KWAN, P. et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. **Lancet Neurol**, London, v. 10, n. 10, p. 881-90, 2011.

LEE, S.A. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 20, v. 1, p. 49-54, 2011.

LEVISOHN, P.M.; HOLLAND, K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. **Epilepsy & Behavior**, San Diego, v. 10, n. 4, p. 547-552, 2007.

MACHADO, R.A. et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in Juvenile Myoclonic Epilepsy in adults: A prospective, unblinded randomized controlled trial. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 22, n. 10, p. 546-555, 2013.

MARSON, A.G. 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**, London, v. 369, p.1000–1015, 2007a.

MARSON, A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 369, n. 9566, p. 1016-1026, 2007b.

MATTSON, R.H. et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **New England of Journal Medicine**, Boston, v. 313, n. 3, p. 145-51, 1985.

NIETO-BARRERA, M. et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 46, n. 2, p. 145-155, 2001.

PAL, D.K. et al. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. **Lancet**, London, v. 351, n. 9095, p. 19-23, 1998.

PRIVITERA, M.D. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 107, n. 3, p. 165-175, 2003.

RAMSAY, E. et al. Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: A randomized double-blind clinical trial. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 51, n. 10, p. 1970-1977, 2010.

RAMSAY, R.E. et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 1, p. 55-60, 1992.

REUNANEN, M.; DAM, M.; YUEN, A.W. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 23, n. 2, p. 149-155, 1996.

ROSSETTI, A.O. et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. **Neuro-oncology**, Charlottesville, v. 16, n. 4, p. 584-588, 2014.

ROWAN, A.J. et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine." **Neurology**, Minneapolis, v. 64, n. 11, p. 1868-1873, 2005.

SAETRE, E. et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 48, n. 7, p. 1292-1302, 2007.

SILVA, M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. **Lancet**, London, v. 347, n. 9003, p. 709-713, 1996.

SO, E.L. et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. **Journal of Epilepsy**, New York, v. 5, n. 3, p. 149-152, 1992.

STEINER, T.J. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 40, n. 5, p. 601-607, 1999.

STEINHOFF, B.J. et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalized epilepsies in adolescents and adults. **Seizure: the Journal of the British Epilepsy Association**, London, v. 14, n. 8, p. 597-605, 2005.

STEPHEN, L.J. et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 75, n. 2-3, p. 122-129. 2007.

TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. **Epilepsy Research**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 257-262, 1996.

TRINKA, E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. **Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry**, London, v. 84, n. 10, p. 1138-1147, 2013.

TURNBULL, D.M. et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? **British Medical Journal**, London, v. 290, n. 6471, p. 815-819, 1985.

VERITY, C.M.; HOSKING, G.; EASTER, D.J. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. **Developmental Medicine and Child Neurology**, London, v. 37, n. 2, p. 97-108, 1995.

WERHAHN, K.J. et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. **Epilepsia**, Copenhagen, v. 56, n. 3, p. 450-459, 2015.

ZAMPONI, N.; CARDINALI, C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 56, n. 5, p. 605-607, 1999.

Apêndice N - Checklist AMSTAR preenchido de acordo com a presente revisão sistemática.

AMSTAR – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SIGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

- Yes
 No
 Can't answer
 Not applicable

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

SHEA, B.J. et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Med Res Methodol**, London, v. 7, v. 10, 2007. Disponible em: <http://amstar.ca/docs/AMSTARguideline.pdf>

ANEXO : FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE PARA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (HIGGINS; THOMPSON, 2011)

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias.</i>		
Random sequence generation.	<i>Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.</i>	<i>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.</i>
Allocation concealment.	<i>Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.</i>	<i>Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.</i>
<i>Performance bias.</i>		
Blinding of participants and personnel Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	<i>Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.</i>	<i>Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.</i>
<i>Detection bias.</i>		
Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	<i>Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.</i>	<i>Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.</i>
<i>Attrition bias.</i>		
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	<i>Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.</i>	<i>Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.</i>
<i>Reporting bias.</i>		
Selective reporting.	<i>State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.</i>	<i>Reporting bias due to selective outcome reporting.</i>
<i>Other bias.</i>		
Other sources of bias.	<i>State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.</i>	<i>Bias due to problems not covered elsewhere in the table.</i>

Critérios para suporte do julgamento

RANDOM SEQUENCE GENERATION Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
<p>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</p>	<p>The investigators describe a random component in the sequence generation process such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Referring to a random number table; • Using a computer random number generator; • Coin tossing; • Shuffling cards or envelopes; • Throwing dice; • Drawing of lots; • Minimization*. <p>*Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.</p>
<p>Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.</p>	<p>The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sequence generated by odd or even date of birth; • Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; • Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. <p>Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allocation by judgement of the clinician; • Allocation by preference of the participant; • Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; • Allocation by availability of the intervention.
<p>Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.</p>	<p>Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.</p>
ALLOCATION CONCEALMENT Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
<p>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</p>	<p>Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); • Sequentially numbered drug containers of identical appearance; • Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.

<p>Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.</p>	<p>Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); • Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or nonopaque or not sequentially numbered); • Alternation or rotation; • Date of birth; • Case record number; • Any other explicitly unconcealed procedure.
<p>Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.</p>	<p>Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.</p>
<p>BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL</p>	
<p>Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.</p>	
<p>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</p>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
<p>Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.</p>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
<p>Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.</p>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'; • The study did not address this outcome.
<p>BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT</p>	
<p>Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.</p>	
<p>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</p>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
<p>Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.</p>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; • Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could

	<i>have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.</i>
<i>Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.</i>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk';</i> • <i>The study did not address this outcome.</i>
INCOMPLETE OUTCOME DATA	
Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
<i>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</i>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>No missing outcome data;</i> • <i>Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias);</i> • <i>Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups;</i> • <i>For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate;</i> • <i>For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size;</i> • <i>Missing data have been imputed using appropriate methods.</i>
<i>Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.</i>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups;</i> • <i>For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate;</i> • <i>For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size;</i> • <i>'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization;</i> • <i>Potentially inappropriate application of simple imputation.</i>
<i>Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.</i>	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided);</i> • <i>The study did not address this outcome.</i>
SELECTIVE REPORTING	
Reporting bias due to selective outcome reporting.	
<i>Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.</i>	<p>Any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way;</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).</i>
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	<p>Any one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported;</i> • <i>One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified;</i> • <i>One or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect);</i> • <i>One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis;</i> • <i>The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.</i>
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.
OTHER BIAS Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
Criteria for a judgement of 'Low risk' of bias.	<i>The study appears to be free of other sources of bias.</i>
Criteria for the judgement of 'High risk' of bias.	<p><i>There is at least one important risk of bias. For example, the study:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Had a potential source of bias related to the specific study design used; or</i> • <i>Has been claimed to have been fraudulent; or</i> • <i>Had some other problem.</i>
Criteria for the judgement of 'Unclear risk' of bias.	<p><i>There may be a risk of bias, but there is either:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or</i> • <i>Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.</i>