

## **Espasticidade tratamento com piracetem e levetiracetam**

# SUMÁRIO

Método de coleta de evidências: .....	4
Dúvida Clínica:.....	5
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo.....	6
Conflito de interesse: .....	6
Introdução .....	7
REFERÊNCIAS.....	10
ANEXO I .....	12

Espasticidade - tratamento com piracetem e levetiracetam

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Medicina Física e Reabilitação

**Participantes:** Musse C, Lianza S, Silvinato A, Simões R, Bernardo WM.

**Elaboração final:** 29 de junho de 2016.

## Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.<sup>1,2</sup>

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumarizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.<sup>1,2</sup>

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou

indicador, C de comparação ou controle, e O de “*outcome*” ou desfecho. A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.<sup>1,2</sup> (**Anexo I**)

## Dúvida Clínica:

Qual a eficácia e dano do piracetam ou levetiracetam no tratamento da espasticidade?

## Grau de recomendação e força de evidência:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **Objetivo:**

O objetivo desta diretriz é fornecer a melhor evidência disponível na atualidade sobre qual o papel (eficácia e dano) do piracetam ou levetiracetam no tratamento da espasticidade.

## **Conflito de interesse:**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes.

## Introdução

O piracetam tem estrutura similar ao GABA e ao baclofeno, modula positivamente os receptores de glutamato e aumenta o metabolismo cerebral. Tem atividade antitrombótica e antiagregante plaquetária. Rapidamente absorvido após administração oral, liga-se pouco às proteínas plasmáticas, atravessa a barreira hematoencefálica e é excretado, praticamente inalterado, na urina. Sua meia-vida é de quatro horas<sup>3</sup>.

O levetiracetam é um derivado da pirrolidona, quimicamente relacionada ao piracetam. É rapidamente absorvido após a administração oral, com picos de concentração plasmática após aproximadamente uma hora. Liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (menos de 10%) e é eliminado em grande parte (66%) sem sofrer metabolização. A sua meia-vida plasmática é de 6 - 8 horas<sup>4</sup>.

As evidências que sustentam a efetividade do piracetam em crianças com paralisia cerebral e padrão predominantemente espástico, se baseiam em um único ensaio clínico, o qual apresenta um pequeno tamanho amostral (N = 16) aumentando a incerteza dos resultados.<sup>5</sup>(**B**)

O levetiracetam não mostrou benefício no controle da espasticidade em pacientes com lesão raquimedular, porém, este resultado se baseia também na análise de um único estudo, que avalia a espasticidade com desfecho secundário, com um alto grau de viés, visto que o cálculo do tamanho amostral e poder foi conduzido para análise do desfecho dor neuropática (desfecho primário).<sup>6</sup>(**B**)

**Recomendações:**

Em crianças com paralisia cerebral e padrão predominantemente espástico, o piracetam é eficaz na melhora da espasticidade e de aspectos funcionais.

O levetiracetam não mostra benefício no controle da espasticidade em pacientes com lesão raquimedular.

## REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. Muscle Nerve Suppl 1997; 6:S92-120. Review. PMID: 9826984.
4. Perucca E, Gidal BE, Baltès E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. Epilepsy Res. 2003 Feb;53(1-2):47-56. PMID: 12576167.
5. Maritz NG, Müller FO, Pompe van Meerdervoort HF. Piracetam in the management of spasticity in cerebral palsy. S Afr Med J 1978 3;53(22):889-91. PMID: 356288.
6. Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sørensen F, Sindrup SH et al. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Spinal Cord 2009; 47(12):861-7. PMID: 19506571.

7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12. PMID: 2513979
8. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
9. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
10. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).

# ANEXO I

## 1. Dúvida Clínica

Qual a eficácia e dano do piracetam ou levetiracetam no tratamento da espasticidade?

## 2. Pergunta Estruturada

P: Espasticidade
I: Piracetam ou Levetiracetam
C: -----
O: Eficácia ou Dano

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#### 3.1. PubMed-Medline

#1 – (Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke)

#2 – (Piracetam OR Pyramem OR Pyracetam OR Pirazetam OR Ciclofalina OR Cuxabrain OR Dinagen OR Gabacet OR Geram OR Nootropil OR Nootrop OR Nootropl OR Piracebral OR Sinapsan OR Avigilen)

#3 - (therapy/broad[filter] or comparative study)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 235

((Spastic OR Clasp Knife Spasticity OR Muscle Spasticity OR Spasticity OR Cerebral Palsy OR Craniocerebral Trauma OR Muscle Contraction OR Multiple Sclerosis OR Muscle Hypertonia OR Muscle Rigidity OR Paralysis OR

Paraplegia OR Quadriplegia OR Spinal Cord Diseases OR Spinal Cord Injuries OR Stroke) AND (Piracetam OR Pyramem OR Pyracetam OR Pirazetam OR Ciclofalina OR Cuxabrain OR Dinagen OR Gabacet OR Geram OR Nootropil OR Nootrop OR Nootropyl OR Piracebral OR Sinapsan OR Avigilen) AND (therapy/broad[filter] or comparative study))

### **3.2. Cochrane**

Spasticity AND (Piracetam OR Levetiracetam)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 = 2

## **4. Trabalhos Recuperados**

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da questão clínica seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

## **5. Critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos**

Foram incluídos estudos dentro dos limites do PICO.

**Paciente:** Pacientes com espasticidade por lesão congênita ou adquirida do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, paralisia cerebral, lesões medulares, neoplasias, trauma crânioencefálico, doenças heredo-degenerativas e desmielinizantes).

**Intervenção:** Piracetam ou Levetiracetam

**Comparação:** Qualquer tratamento medicamentoso para espasticidade ou placebo.

**“Outcome” (Desfecho):** Foram considerados indicadores qualitativos e quantitativos que objetivam tanto a mensuração da espasticidade (tônus muscular) quanto repercussão funcional, sendo a espasticidade o desfecho primário analisado.

### **5.1 Segundo os desenhos de estudo**

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Os ensaios clínicos controlados foram avaliados segundo o escore JADAD<sup>11</sup> e/ou o escore GRADE<sup>12</sup>.

## **5.2 Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

## **5.3 Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **6. Método de avaliação crítica**

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>7</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e

aqueles com escore  $\geq$  três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>8</sup> (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore *NEW CASTLE OTAWA SCALE*<sup>9</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore  $\geq$  6 e inconsistentes  $<$  6.

<b>Dados do estudo</b> Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	<b>Cálculo da amostra</b> Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
<b>Seleção dos pacientes</b> Critérios de inclusão e exclusão	<b>Pacientes</b> Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas

<p><b>Randomização</b></p> <p>Descrição e alocação vendada</p>	<p><b>Seguimento dos pacientes</b></p> <p>Tempo, perdas, migração</p>
<p><b>Protocolo de tratamento</b></p> <p>Intervenção, controle e cegamento</p>	<p><b>Análise</b></p> <p>Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle</p>
<p><b>Desfechos considerados</b></p> <p>Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse</p>	<p><b>Resultado</b></p> <p>Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média</p>

**Tabela 1** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)</b>	<b>Definição da exposição (máx. 1 ponto)</b>	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)</b>	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)</b>	<b>Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)</b>	<b>Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)</b>	<b>Escore e nível da evidência</b>
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------	-------------------------------------------------------	------------------------------------

**Tabela 2** - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 3).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados

Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 3** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## 8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>10</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>8</sup>.