

Tratamento Medicamentoso das **Epilepsias**

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Guilca Contreras-Caicedo

Loreto Ríos-Pohl



Tratamento
Medicamentoso
das **Epilepsias**

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Guilca Contreras-Caicedo

Loreto Ríos-Pohl

Tratamento Medicamentoso das Epilepsias

Copyright © 2014 – Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento da Editora, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Todos os direitos desta edição reservados a:

Leitura Médica Ltda.

Rua Rui Barbosa, 649

Bela Vista – São Paulo, SP

CEP 01326-010 – Telefax: (11) 3151-2144

E-mail: casalm@casalm.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Tratamento medicamentoso das epilepsias / editores

Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl – São Paulo :

Leitura Médica Ltda., 2014.

Vários colaboradores.

Bibliografia

ISBN 978-85-61125-0

1. Epilepsia – Tratamento 2. Epilépticos

3. Medicamentos – Administração I. Yacubian, Elza Márcia Targas.

II. Contreras-Caicedo, Guilca. III. Ríos-Pohl, Loreto.

Índice para catálogo sistemático:

1. Epilepsias : Tratamento medicamentoso : Medicina

Impresso no Brasil

2014

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra, Professora de Neurologia do Centro Medico la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Loreto Ríos-Pohl

Professora Adjunta da Universidad de Chile. Chefe do Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Avanzado Clínica Las Condes. Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Colaboradores

Alicia Bogacz

Neurologista e Neurofisiologista. Integrante da Seção de Epilepsia do Instituto de Neurologia, Montevideú, Uruguai.

Américo Ceiki Sakamoto

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia, Neurocirurgia e Psicologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

André Palmini

Professor do Departamento de Medicina Interna da Divisão de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia e diretor científico do Programa Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia Familiar da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carmen Lisa Jorge

Assistente Doutora da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Érika Viana

Neurologista, ex Residente da Divisão de Neurologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina e do Programa de Cirurgia da Epilepsia e Grupo de Estudos em Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, Rio Grande do Sul, Brasil.

Fernando Cendes

Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra, Professora de Neurologia do Centro Medico la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Iscia Lopes Cendes

Professora Titular do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Jaderson Costa da Costa

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

José Luiz Dias Gherpelli

Livre-docente em Neurologia. Assistente do Serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Assistente Doutora de Neuropediatria da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Loreto Ríos-Pohl

Professora Adjunta da Universidad de Chile. Chefe do Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Avanzado Clínica Las Condes. Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Luciano de Paola

Chefe do Serviço de Eletroencefalografia e Epilepsia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro – Centro de Atendimento Integral de Epilepsia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

Luis Carlos Mayor

Diretor da Clínica de Epilepsia do Departamento de Neurologia do Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colômbia.

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Assistente Doutor da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Professor Titular de Neurofisiologia, Departamento de Fisiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Maria Elisa Calcagnotto

Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Maria Luiza G. de Manreza

Assistente Doutora da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Marilisa Mantovani Guerreiro

Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Patricia Braga

Mestre em Ciências Médicas, Professora Adjunta de Neurologia, Instituto de Neurologia, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Montevidéo, Uruguai.

Patricia Saidón

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Silvia Kochen

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Valentín Sainz Costa

Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela, Caracas, Venezuela.

Vera Cristina Terra

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro - Centro de Atendimento Integral de Epilepsia - Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

Índice

Parte 1 - Bases para a terapêutica com fármacos antiepilépticos

Classificando as crises epilépticas para a programação terapêutica.....	19
Classificação das Crises Epilépticas (1981)	20
Classificação das Síndromes Epilépticas (1989).....	23
Classificação das crises epilépticas e epilepsias (2001).....	25
Classificação das crises epilépticas e epilepsias (2010).....	27
Relatório da Comissão de Classificação da ILAE sobre classificação e terminologia das epilepsias (2013)	32
Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos	35
Farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica	35
Farmacocinética: absorção, distribuição e eliminação	35
Conceito de biodisponibilidade - Área sob a curva	35
Distribuição - Conceito de volume de distribuição.....	38
Importância de conhecer o volume de distribuição dos agentes antiepilépticos	38
Ligação a proteínas plasmáticas	39
Eliminação - Depuração renal	39
Implicações do conceito de meia-vida de eliminação	39
Biotransformação	40
Arenos óxidos e “síndrome da hipersensibilidade a anticonvulsivantes” e malformações fetais	41
Indução enzimática.....	43
Inibição enzimática.....	44
Farmacocinéticas linear e não linear	44
Tolerância	44
Toxicidade.....	45
Metabolismo dos fármacos antiepilépticos ao longo da vida	45
Níveis séricos - Conceito de faixa terapêutica	46
Momento para a coleta das amostras	48
Evolução da terapêutica medicamentosa das epilepsias	51

Parte 2 - O período empírico. Os fármacos antiepilépticos tradicionais

Fenobarbital. Um fármaco efetivo mais de um século após sua descoberta	59
Mecanismo de ação	59
Dados farmacocinéticos	60
Interações medicamentosas	60
Eficácia	60
Tolerabilidade	61
Teratogenicidade	62
Retirada de fenobarbital	63

Única ingesta	63
Indicações de fenobarbital	63
Custo.....	63

Fenitoína. Explorando a estrutura molecular

dos barbitúricos..... 65

Estrutura química	65
Mecanismos de ação.....	66
Uso clínico.....	66
Farmacocinética.....	68
Interações medicamentosas	68
Efeitos adversos	70
Efeitos relacionados à dose.....	70
Efeitos relacionados à administração	70
Reações idiossincrásicas.....	70
Efeitos tardios ou efeitos adversos crônicos.....	70
Reações hematológicas e deficiência de folato	71
Distúrbios endocrinológicos.....	71
Distúrbios imunológicos	71
Atrofia cerebelar.....	71
Efeitos sobre a atividade elétrica cerebral	72
Uso em mulheres.....	72
Fosfenitoína.....	72

Carbamazepina. O desenvolvimento a partir dos psicotrópicos 75

Estrutura química	75
Mecanismo de ação	75
Absorção e via de administração.....	76
Distribuição em vários tecidos	76
Metabólito ativo	76
Metabolismo e excreção	76
Eliminação (meia-vida).....	77
Depuração plasmática	77
Interação de fármacos.....	77
Espectro de atividade e indicações primárias	78
Dose e frequência	78
Preparação usual	79
Outras formulações.....	79
Monitoração de níveis séricos e concentrações terapêuticas	79
Reações adversas importantes.....	79

Valproato. O amplo espectro de um solvente 81

Estrutura química	81
Mecanismos de ação.....	81

Uso clínico.....	83
Formas de administração.....	84
Distribuição	86
Metabolismo	86
Dosagem de níveis séricos	87
Interações medicamentosas	88
Efeitos adversos	90
Efeitos relacionados à dose	90
Reações idiossincrásicas.....	93

Benzodiazepínicos. A importância no tratamento agudo de crises epilépticas..... 97

Estrutura química	97
Mecanismos de ação.....	97
Efeitos em modelos animais	99
Efeitos em seres humanos.....	99
Farmacocinética e formas de administração	99
Dosificação de níveis plasmáticos	100
Interações farmacológicas	100
Tolerabilidade	102
Tolerância	103
Uso clínico.....	103
Situações especiais	105

Parte 3 - Explorando os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos

O desenvolvimento de novas estruturas moleculares111

Pontos de atuação.....	113
Neurotrofinas, adenosina e NPY - Anticonvulsivantes endógenos?	113
Via de sinalização celular - Novos alvos intracelulares?	115
Ácido gama-aminobutírico e glutamato - Objetos de ação dos anticonvulsivantes exógenos	115
Bloqueio de canais de sódio e cálcio explica tudo?	117

Os fármacos antiepilépticos desenvolvidos a partir de modificações moleculares de compostos com reconhecida eficácia

Oxcarbazepina. Grandes diferenças após pequena alteração molecular.121

Mecanismos de ação.....	122
Farmacocinética.....	122
Monoterapia.....	123
Politerapia	124
Tolerabilidade	124
Outros potenciais efeitos adversos	125
Uso clínico.....	125

Parte 4 - Os fármacos antiepilépticos com novas estruturas moleculares

Lamotrigina. A ação estendida de um bloqueador de canais.....	131
Estrutura química	131
Mecanismos de ação.....	131
Farmacocinética.....	132
Interação medicamentosa	133
Uso clínico.....	134
Exacerbação de crises.....	138
Formas de administração.....	139
Dosagem de níveis séricos	139
Vigabatrina. Potencialização gabaérgica mediante inibição enzimática irreversível	143
Estrutura química	143
Mecanismos de ação.....	143
Uso clínico.....	144
Níveis séricos	146
Farmacocinética.....	147
Interações medicamentosas	147
Efeitos adversos	147
Topiramato. Os múltiplos mecanismos de ação de um derivado sulfamato.....	151
Farmacologia	151
Mecanismos de ação.....	151
Farmacocinética.....	152
Interação medicamentosa	152
Eficácia clínica.....	153
Epilepsia de início recente.....	157
Estado de mal epiléptico.....	159
Segurança e tolerabilidade	160
Conduta ante os efeitos adversos.....	163
Outras indicações.....	163
Apresentações e doses.....	163
Prevenção da epilepsia em populações de risco	164
Gabapentina. Uma molécula não metabolizada.....	171
Estrutura química	171
Mecanismo de ação	171
Ação em modelos animais	172
Uso clínico.....	173
Farmacocinética.....	173
Formas de administração.....	174
Efeitos adversos	175
Carcinogênese e mutagênese	175
Teratogenicidade	176
Reprodução.....	176

Pregabalina. Sucedendo a gabapentina com maior eficácia em crises parciais179

Mecanismos de ação.....	179
Ação em modelos animais.....	180
Farmacocinética.....	180
Eficácia.....	181
Metodologia.....	181
Resultados.....	182
Efeitos adversos.....	184
Vantagens.....	185
Indicações.....	185
Posologia.....	185
Precauções.....	185

Lacosamida. Um bloqueador de canal de sódio com perfil farmacocinético próximo ao ideal189

Estrutura química.....	189
Mecanismos de ação.....	189
Indicações.....	190
Apresentações.....	190
Doses.....	190
Ampolas.....	191
Doses em pacientes com insuficiência renal.....	191
Doses em pacientes com insuficiência hepática.....	191
Farmacocinética.....	191
Interações medicamentosas.....	191
Efeitos secundários.....	191
Precauções.....	192

Levetiracetam. Perfil farmacocinético próximo ao ideal em um fármaco de amplo espectro.193

Farmacologia.....	193
Farmacocinética.....	194
Interações farmacodinâmicas.....	195
Indicações.....	195
Doses e administração.....	195
Efeitos adversos.....	196
Fatores positivos a considerar.....	197
Usos promissores (não autorizados) em situações especiais e síndromes específicas.....	198

Parte 5 - A eficácia em algumas situações

Dietas cetogênicas e outras alternativas terapêuticas207

Dietas cetogênicas.....	207
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).....	214
Imunoglobulinas.....	216
Piridoxina (vitamina B6).....	218
Sultiame.....	221
Acetazolamida.....	223
Brometos.....	226
Piracetam.....	229

Parte 6 - A programação terapêutica

Quando iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos?.....	235
Tratamento da primeira crise não provocada: diferenças regionais	235
Aspectos que influenciam a decisão de iniciar o tratamento	236
Não existem evidências de que crises “atraiam” crises!.....	237
Recorrência após a primeira crise em crianças	237
Recorrência em crianças.....	238
Fármacos antiepilépticos modificam a recorrência em crianças?	238
Risco de recorrência após a primeira crise	238
Risco associado a fármacos antiepilépticos	239
Critérios para iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos.....	239
Estratégias medicamentosas nas epilepsias parciais: papel dos diagnósticos sindrômico e subsindrômico	241
Epidemiologia do controle das crises epiléticas nas epilepsias parciais	243
Desencadeantes de crises: conhecidos e desconhecidos, evitáveis e inevitáveis.....	244
Princípios básicos de farmacocinética para o uso adequado de fármacos antiepilépticos e planejamento da dosagem	246
Níveis séricos: quando solicitar e como interpretar?.....	247
Conduta prática das epilepsias parciais	248
Quando mesmo assim as crises persistem refratárias ao tratamento medicamentoso	250
Quando interromper o tratamento	253
Questões pungentes e respostas disponíveis.....	253
O tratamento em condições especiais.....	267
Uso de fármacos antiepilépticos na gestação e lactação	267
Anticoncepcionais e fármacos antiepilépticos	270
Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência renal	270
Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência hepática	271
Uso de fármacos antiepilépticos em indivíduos idosos	271
Epilepsias refratárias	275
O que é epilepsia refratária?.....	275
Quantos pacientes têm epilepsia refratária?	276
Quais são as epilepsias refratárias?	277
O que é pseudorefratariedade?	278
Qual é a história natural das epilepsias refratárias?.....	279
Mecanismos envolvidos na refratariedade	280
Alteração dos sítios de ação dos fármacos antiepilépticos.....	280
Proteínas transportadoras de múltiplos fármacos antiepilépticos.....	281
Outras hipóteses	283

Introdução

O impacto do desenvolvimento tecnológico na caracterização das crises e síndromes epiléticas como a utilização da vídeo-eletroencefalografia e de diversas técnicas de neuroimagem estrutural e funcional está sendo acompanhado por esforços consideráveis no campo da pesquisa básica visando a compreensão dos processos envolvidos na epileptogênese e de novas moléculas de fármacos que intervenham nestes mecanismos fisiopatogênicos.

Nas últimas décadas surgiram muitos fármacos antiepiléticos (FAEs) novos e vários outros encontram-se em diferentes fases de desenvolvimento em todo o mundo, dificultando o acompanhamento deste desenvolvimento por profissionais que tratam pacientes com epilepsia.

Este livro é o produto do esforço de um grupo de pesquisadores latino americanos visando a atualização, de forma simples, direta e prática no tratamento medicamentoso das epilepsias. São enfatizados os principais aspectos de cada fármaco como mecanismos de ação, aspectos farmacocinéticos, uso clínico, interações medicamentosas e efeitos adversos.

Os dados aqui contidos auxiliam na execução do primeiro dos preceitos básicos no tratamento das epilepsias, ou seja, o de que o tratamento farmacológico deve ter como objetivo o controle completo das crises que poderá ser alcançado em cerca de 70% dos casos. Os pacientes que após um ano de tratamento medicamentoso continuam apresentando crises deverão ser referidos a um centro de epilepsia e, se crises incapacitantes persistem após dois anos de tratamento farmacológico adequado, deverão ser avaliados quanto a possibilidade de tratamento cirúrgico. Utiliza-se o intervalo de dois anos, que pode ser menor em crianças e em pacientes com encefalopatias epiléticas, pois a experiência acumulada sugere que

após este tempo, é improvável que ocorra melhora após outras tentativas de alterações medicamentosas e os resultados cirúrgicos dependem, em parte, da duração da condição epiléptica e das consequências cognitivas e psicossociais de crises persistentes. Nos pacientes que, a despeito da utilização de todas as alternativas terapêuticas, continuam a apresentar crises, é preciso enfatizar que não há necessidade do controle de todas as crises parciais simples e crises generalizadas não convulsivas que não interfiram substancialmente nas atividades da vida diária quando estes esquemas medicamentosos ocasionam desconforto e incapacidade. Em pacientes com retardo mental e múltiplos tipos de crises que exigem supervisão constante, um evento crítico pode ser preferível a níveis de FAEs que comprometam ainda mais a função cognitiva ou que pioram a qualidade de vida. Quando todas as tentativas farmacológicas não influenciaram a frequência ou a gravidade das crises, ou os efeitos tóxicos são intoleráveis, mesmo com níveis de fármacos abaixo daqueles necessários para influenciar de forma significativa o padrão das crises, pode ser benéfica a redução lenta e até mesmo a interrupção da medicação. Em alguns pacientes esta conduta pode melhorar a frequência das crises. Em outros, a retirada de FAEs não tornará pior a condição epiléptica, mas o paciente será liberado da ingestão dos comprimidos e de efeitos adversos.

Oito anos após a segunda edição, respeitando o desenvolvimento histórico dos diferentes medicamentos, abordamos os fármacos de primeira, segunda e terceira gerações nos diferentes capítulos, terminando com a discussão da programação terapêutica e dos resultados das pesquisas com as proposições sobre os mecanismos envolvidos na refratariedade a FAEs.

Elza Márcia Targas Yacubian

Guilca Contreras-Caicedo

Loreto Ríos-Pohl

São Paulo, março de 2014.



Parte 1

Bases para a terapêutica com drogas antiepiléticas

1. Classificando as crises epiléticas para a programação terapêutica

Vera Cristina Terra Bustamante

Américo Ceiki Sakamoto

2. Farmacocinética dos fármacos antiepiléticos

Elza Márcia Targas Yacubian

3. Evolução da terapêutica medicamentosa das epilepsias

Elza Márcia Targas Yacubian

Classificando as crises epilépticas para a programação terapêutica

Vera Cristina Terra

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro- Centro de Atendimento Integral de Epilepsia- Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

Américo Ceiki Sakamoto

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia, Neurocirurgia e Psicologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Atualmente, estima-se que há mais de 50 milhões de pessoas com epilepsia no mundo, a maioria vivendo em países em desenvolvimento, onde a qualidade de vida é pior e a incidência de infecções do sistema nervoso central (SNC), maior¹.

Na população mundial, a prevalência de epilepsia encontra-se entre 1,5 e 30 casos para cada mil habitantes². Segundo um estudo realizado em São José do Rio Preto (SP), a prevalência de epilepsia acumulada e ativa é de 18,6 casos por mil habitantes, diminuindo para 8,2 por mil habitantes nos casos de epilepsia ativa, situação em que ocorre pelo menos uma crise no período dos últimos dois anos³. Desde o século 19, essa elevada incidência fez surgir a necessidade de classificar os diferentes tipos clínicos de fenômenos epilépticos⁴. Diversas tentativas foram feitas, até que em 1969 foi desenvolvida uma classificação pela Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE), revisada em 1981, resultando na Classificação das Crises Epilépticas⁵. Nesta, a determinação do tipo de crise epiléptica baseava-se na associação de achados eletroclínicos. Em 1985 foi publicada a proposta de Classificação das Síndromes Epilépticas, a qual foi revista em 1989^{6,7}. Embora essa classificação tenha sido amplamente utilizada, alguns estudos epidemiológicos realizados para determinar a frequência dos diferentes tipos de síndromes epilépticas mostraram que uma grande

porcentagem de pacientes não podia ser enquadrada na Classificação de 1989, especialmente quando se tratava de crianças no primeiro ano de vida (até 27% dos casos não puderam ser classificados)⁸ ou adultos com crises noturnas (34% dos casos não classificados, sendo geralmente incluídos nas categorias não especificadas)^{9,10}. Alguns autores relataram dificuldades em incluir pacientes aparentemente com epilepsias criptogênicas, mas que não apresentavam todos os critérios para o diagnóstico de uma das síndromes descritas na classificação^{11,12}. Com o avanço das pesquisas na área de epileptologia, novos diagnósticos síndrômicos vêm sendo descritos e divergências entre eles passaram a ocorrer. Vários autores propuseram uma mudança na classificação das crises e síndromes epilépticas. No entanto, havia dúvidas de como essa nova classificação deveria ser conduzida, principalmente quando se considerava que a maioria dos pacientes com epilepsia é acompanhada por neurologistas gerais e não epileptologistas, o que dificultaria a inclusão dos pacientes em síndromes muito específicas. Outra dificuldade a ser considerada na nova classificação seria quais exames complementares deveriam ser utilizados, desde que, mesmo com o uso crescente de exames de neuroimagem e estudos genéticos, estes ainda se encontram pouco disponíveis para uso populacional¹³. Uma das propos-

tas que surgiram na última década foi a de que as crises epiléticas fossem descritas considerando-se apenas sua apresentação clínica, não devendo ser analisados, em uma fase inicial, exames complementares, como o eletroencefalograma (EEG) ou os exames de imagem^{14,15}. Estes seriam avaliados apenas quando da classificação síndrome. Tal conduta evitaria o estabelecimento de uma relação direta entre um determinado tipo de crise e uma síndrome epilética. Essa proposta de classificação não foi bem aceita e a ILAE sugeriu a formação de um comitê em busca de uma melhor definição das crises e síndromes epiléticas. Assim, novas propostas surgiram em 2001, revistas em 2010 e 2013¹⁶⁻²⁵.

Epilepsia não é uma entidade singular, havendo uma certa variação na definição dos termos crises epiléticas e epilepsia. Uma definição precisa de ambos os termos é importante para uma adequada comunicação entre profissionais de saúde, legisladores, educadores e para a segurança no trabalho. Assim, atualmente as seguintes definições são utilizadas:

1. **Crise epilética:** termo que vem do grego e significa ser possuído, como se uma entidade externa invadisse o indivíduo, surpreendendo-o. Pode ser usado para qualquer evento súbito e severo. Assim, uma crise epilética é um evento transitório, autolimitado, com início e fim determinados (exceto na situação de estado de mal epilético), com sinais e sintomas claros, mas com ampla variabilidade de expressão decorrente do local de início das crises no sistema nervoso central. A sintomatologia clínica pode ser objetiva ou subjetiva (esta anteriormente definida como psíquica). Os sintomas cognitivos podem ser relacionados a percepção, atenção, emoção, memória, execução, praxia ou fala¹⁶. Uma crise epilética consiste em dois ou mais fenômenos que ocorrem de forma sequencial ou simultânea, resultante de hipersincronização da atividade neuronal, usualmente autolimitada¹⁷.
2. **Epilepsia:** ocorrência de pelo menos uma crise epilética associada a uma disfunção cerebral duradoura que leve ao aumento da probabilidade de crises futuras e alterações neurobiológicas, cognitivas e sociais¹⁶.
3. **Síndrome Epilética:** sinais e sintomas que podem ser clínicos (como história, idade de início, tipos de crises e modo de manifestação destas, natureza progressiva ou não, os achados neurológicos e neuropsicológicos), os achados de exames complementares, como EEG e de estudos de neuroimagem, mecanismos fisiopatológicos e bases genéticas definem uma síndrome epilética^{6,7,15}.

Classificação das Crises Epiléticas (1981)

A Classificação das Crises Epiléticas de 1981⁵ considera dois grupos principais de crises epiléticas: focais ou parciais e generalizadas.

Crises epiléticas focais ou parciais

São aquelas em que os achados semiológicos e eletroencefalográficos iniciais sugerem ativação de um grupo de neurônios em uma parte de um hemisfério cerebral. Subdividem-se em crises parciais simples (sem perda da consciência), parciais complexas (com perda parcial ou total da consciência) e crises parciais simples ou complexas, evoluindo para crises secundariamente generalizadas. Assim, para que a crise possa ser classificada como parcial, a consciência durante sua manifestação deve ser passível de avaliação. Esse dado dificulta a classificação das crises de pacientes com retardo mental moderado ou grave, assim como de crianças e neonatos, nos quais o nível de consciência não pode ser adequadamente avaliado¹⁷. As crises parciais simples e complexas são subdivididas de acordo com sua forma de apresentação, baseando-se no sintoma clínico inicial (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação das crises epilépticas parciais segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia⁵

Tipo clínico de crise	Padrão eletroencefalográfico
<p>Crises parciais simples</p> <ul style="list-style-type: none"> Com sinais motores Com sintomas somatossensoriais ou sensoriais especiais Com sintomas autonômicos Com sintomas psíquicos Com ilusões Com alucinações estruturadas 	<p>Descargas epileptiformes interictais focais contralaterais. EEG ictal iniciando com descargas contralaterais na área cortical correspondente ao sintoma clínico.</p>
<p>Crises parciais complexas</p> <ul style="list-style-type: none"> Início parcial simples, seguido de perda da consciência Com perda da consciência desde o início 	<p>Descargas epileptiformes interictais focais unilaterais ou bilaterais, geralmente assíncronas. EEG ictal com descargas unilaterais ou bilaterais, difusas ou focais nas regiões temporais ou frontal e temporal.</p>
<p>Crises parciais evoluindo para crises secundariamente generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> Crises parciais simples evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas Crises parciais complexas evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas Crises parciais simples evoluindo para parciais complexas, evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas 	<p>Descargas epileptiformes interictais focais unilaterais ou bilaterais, geralmente assíncronas. EEG ictal com descargas unilaterais ou bilaterais, difusas ou focais que se tornam generalizadas de forma rápida.</p>

Os achados eletroencefalográficos interictais e ictais são utilizados para comprovar o envolvimento focal do cérebro, sendo restritos a um hemisfério e a uma região. Embora essa classificação admita o envolvimento interictal bilateral, este deve ser predominantemente assíncrono. Já o EEG ictal pode evoluir para um envolvimento difuso, embora o início deva ser focal e contralateral aos dados semiológicos.

Crises epilépticas generalizadas

As crises epilépticas generalizadas são aquelas em que desde o início os achados clínicos e eletroencefalográficos sugerem o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, ou seja, os sinais motores e

os padrões eletroencefalográficos são bilaterais. Assim como as crises parciais, as crises generalizadas também podem ser subdivididas, sendo classificadas em convulsivas e não convulsivas (Tabela 2).

As crises não convulsivas são aquelas em que não há fenômeno motor muito evidente, predominando a alteração da consciência, como ocorre nas crises de ausência e de ausência atípica. Estas poderiam ser associadas ou não a automatismos. As crises generalizadas convulsivas são aquelas em o sintoma motor é predominante, podendo ou não haver alteração da consciência.

O padrão eletroencefalográfico ictal encontrado é bilateral, relativamente simétrico, sugerindo o envolvimento relativamente difuso do encéfalo.

Tabela 2. Classificação das crises epilépticas generalizadas segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia⁵

Tipo clínico de crise	Padrão eletroencefalográfico
<p>Crises de ausência</p> <ul style="list-style-type: none"> Apenas com perda da consciência Com discretos componentes clônicos Com componentes atônicos Com componentes tônicos Com automatismos Com componentes autonômicos Combinação dos anteriores 	<p>Atividade de base normal. Interictal: complexos de espícula-onda generalizados 2 a 4 Hz. EEG ictal com complexos de espícula-onda generalizados, 2 a 4 Hz, regulares e simétricos.</p>
<p>Crises de ausência atípica</p> <p>Mudanças de tônus mais pronunciadas; início e final menos abruptos</p>	<p>Atividade de base geralmente anormal e EEG interictal com complexos de onda aguda-onda lenta irregulares, mais lentos ou mais rápidos, bilaterais, mas assimétricos. EEG ictal mais heterogêneo, podendo incluir complexos de onda aguda-onda lenta irregulares, atividade rápida ou outras atividades paroxísticas, bilaterais, mas usualmente assimétricas.</p>
<p>Crises mioclônicas</p>	<p>EEG interictal e ictal com complexos de polispícula-onda, espícula-onda ou onda aguda-onda lenta.</p>
<p>Crises clônicas</p>	<p>EEG interictal com descargas do tipo espícula-onda ou polispícula-onda. EEG ictal com atividade rápida ou rítmica (10 Hz ou mais) e ondas lentas. Ocasionalmente com complexos de espícula-onda.</p>
<p>Crises tônicas</p>	<p>EEG interictal com descargas mais ou menos rítmicas de onda aguda-onda lenta, algumas vezes assimétricas. EEG ictal com atividade rápida (9 a 10 Hz ou mais) e rítmica, de baixa voltagem, que diminui em frequência e aumenta em amplitude.</p>
<p>Crises tônico-clônicas</p>	<p>EEG interictal com descargas de polispícula-onda ou espícula-onda. EEG ictal com atividade rápida (9 a 10 Hz ou mais) e rítmica de baixa voltagem, que diminui em frequência e aumenta em amplitude, interrompida por ondas lentas na fase clônica.</p>
<p>Crises atônicas</p>	<p>EEG interictal com polispícula e ondas lentas. EEG ictal com polispícula e ondas ou atividade rápida de baixa amplitude.</p>
<p>Combinação das anteriores</p>	<p>Múltiplos padrões.</p>

Crises epilépticas indeterminadas

Embora a classificação descrita englobe a maioria das crises epilépticas, alguns fatores dificultam a inclusão de muitos pacientes em qualquer uma de suas categorias, havendo, assim, a necessidade de criar um grupo de crises indeterminadas⁵.

Nesse grupo são incluídas todas as crises que não podem ser classificadas de forma adequada em decorrência de dados inadequados ou incompletos. Vários fatores poderiam contribuir para dificultar a classificação das crises, como a não disponibilidade de EEG quando do diagnóstico da epilepsia ou em casos em que não há descrição detalhada pelo paciente ou pelos que testemunharam suas crises epilépticas. Por outro lado, EEG normal poderia impossibilitar a determinação correta do tipo de crise em questão, não permitindo diferenciar um quadro focal de um generalizado. Um exemplo dessa dificuldade seria o relato de crises em que o paciente permanecesse parado, com perda da consciência, por um período curto de tempo. Essa descrição poderia corresponder a uma crise parcial complexa ou uma crise de ausência, ou seja, a uma epilepsia focal ou generalizada, cujas implicações clínicas e terapêuticas seriam totalmente diferentes. A ausência de elementos específicos no EEG impossibilitaria a classificação correta do caso.

Outro fator limitante da utilização dessa classificação seria o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais de forma muito rápida, dificultando a definição de um início focal. A utilização cada vez mais ampla da monitorização videoeletoencefalográfica vem demonstrando que crises do lobo frontal como crises tônicas rápidas bilaterais, muitas vezes simétricas, com alterações eletrográficas também bilaterais e relativamente simétricas, podem desaparecer completamente após ressecção cortical, comprovando seu início focal. Outros exemplos são as crises do lobo frontal que simulam crises de ausência, mas que também podem ser abolidas por ressecções focais.

Adendos

A Classificação das Crises Epilépticas de 1981 propõe ainda alguns adendos para utilização em situações específicas, como em pacientes com crises raras, crises relacionadas a eventos precipitantes (como álcool e privação de sono) e crises reflexas⁵.

Estado de mal epiléptico é definido como aquele em que as crises persistem por um tempo suficiente ou de forma repetitiva o suficiente, impossibilitando a recuperação da consciência. Tal estado divide-se em focal e generalizado. Já a epilepsia parcial contínua refere-se a um estado de mal epiléptico motor com envolvimento bastante localizado⁵.

Classificação das Síndromes Epilépticas (1989)

O objetivo da classificação das síndromes epilépticas foi de alguma forma complementar a classificação de crises e agrupar pacientes que apresentassem os mesmos sinais, sintomas, etiologias, fatores precipitantes, gravidade, ritmo circadiano e prognóstico^{6,7}. Foi prevista a migração de pacientes entre as síndromes, dependendo de sua evolução e de novos dados que surgissem durante sua investigação.

Da mesma forma que as crises epilépticas, as síndromes foram divididas em focais, generalizadas ou indeterminadas e, quanto à etiologia, em idiopáticas, criptogênicas e sintomáticas (Tabela 3). As síndromes epilépticas focais são aquelas em que a semiologia ictal ou os achados de investigação indicam uma origem localizada. Nas síndromes generalizadas, os sinais e sintomas sugerem início difuso, enquanto nas síndromes indeterminadas não há dados para essa definição.

Constam dessa classificação dois apêndices para situações especiais: as epilepsias generalizadas sintomáticas de etiologias específicas (malformações do SNC, como na síndrome de Aicardi e as doenças metabólicas) e as crises precipitadas por situações especiais (como leitura, pensamento, memória, estímulos táteis e sonoros, entre outros).

Tabela 3. Classificação das síndromes epiléticas segundo a Liga Internacional contra a Epilepsia⁷

Grupo de síndromes	Síndromes epiléticas
Focais ou parciais	
Idiopáticas, idade-relacionadas	Epilepsia benigna da infância com paroxismos rolândicos Epilepsia da infância com paroxismos occipitais Epilepsia primária da leitura Outras
Sintomáticas	Lobo frontal Lobo temporal Lobo parietal Lobo occipital Síndrome de Kojewnikow Epilepsias reflexas
Criptogênicas	
Generalizadas	
Idiopáticas, idade-relacionadas	Convulsão neonatal familiar benigna Convulsão neonatal benigna Epilepsia mioclônica benigna da infância Epilepsia ausência da infância (picnolepsia) Epilepsia ausência juvenil Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia com crises de grande mal do despertar Outras Epilepsias provocadas por métodos específicos
Idiopáticas e/ou sintomáticas	Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclônico-astática Epilepsia com crises de ausências mioclônicas
Sintomáticas	Etiologia específica Etiologia inespecífica Encefalopatia mioclônica precoce Encefalopatia epilética da infância com surto- supressão Encefalopatia mioclônica precoce
Indeterminadas (se focais ou generalizadas)	
Com crises focais e generalizadas	Crises neonatais Epilepsia mioclônica severa da infância (síndrome de Dravet) Epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono Afasia epilética adquirida (síndrome de Landau-Kleffner) Outras
Sem características focais ou generalizadas bem definidas	
Síndromes especiais	
Crises relacionadas às circunstâncias	Convulsão febril Outras (estresse, álcool, privação de sono etc.).
Crises ou estado de mal epilético isolado, aparentemente não provocado Epilepsias caracterizadas por crises com modos específicos de precipitação Epilepsia parcial contínua progressiva crônica da infância	

Embora novas propostas venham sendo feitas na última década, as classificações ainda vigentes são as descritas na tabela 3, tanto no que se refere às crises epilépticas⁵ quanto às síndromes epilépticas^{6,7}.

Classificação das crises epilépticas e epilepsias (proposta de 2001)

Em 2001, foi lançada uma proposta para classificar as crises e síndromes epilépticas, cujo esquema diagnóstico se baseou em cinco eixos organizados de forma a definir o diagnóstico descritivo de cada paciente. Os eixos foram organizados com complexidade progressivamente crescente, podendo ser preenchidos apenas os eixos conhecidos¹⁹.

No eixo 1, constava a descrição da semiologia ictal baseada no glossário de termos descritivos, obedecendo-se à sequência dos comportamentos observados durante a crise, com graus variáveis de complexidade¹⁹. Esse glossário descritivo de termos da semiologia ictal foi proposto na tentativa de uniformizar a terminologia que os profissionais de saúde utilizam quando da descrição dos sinais e sintomas clínicos relatados nas consultas por pacientes e familiares. Nesse glossário, optou-se pela consolidação do termo focal, não sendo mais utilizada a denominação crise parcial anteriormente usada na classificação de crises de 1981.

O eixo 2 englobava os tipos de crises epilépticas. A eles podiam ainda ser fornecidos a localização da região suspeita como epileptogênica ou descrito o evento precipitante nos casos de epilepsias reflexas ou em pacientes com estado de mal epiléptico. As definições dos tipos de crises epilépticas foram mantidas como as anteriormente utilizadas na Classificação de 1981, sendo observadas algumas mudanças na estrutura geral:

1. Para as crises generalizadas foram distinguidos dois grupos de crises clônicas (com e sem

características tônicas associadas) e incluídos os termos espasmos, mioclonia palpebral e mioclonia negativa (episódios curtos de atonia muscular).

2. Para as crises focais foram substituídos os termos crises parciais complexas por crises focais motoras com automatismos, separados em típicos (mais comuns nas epilepsias do lobo temporal) e hipercinéticos (mais comuns nas epilepsias do lobo frontal). Foram, ainda, incluídas as crises com mioclonias negativas focais, crises motoras inibitórias e crises gelásticas.
3. Foram também acrescentados diretamente na classificação, e não como um adendo, o estado de mal epiléptico focal ou generalizado, além da especificação dos estímulos precipitantes para as crises reflexas.

O eixo 3 baseava-se em uma lista de síndromes epilépticas descritas, embora fosse aceitável que alguns pacientes pudessem não ser incluídos em nenhuma das síndromes reconhecidas.

No eixo 4, tentava-se especificar a etiologia da epilepsia, sempre que possível, considerando-se as doenças normalmente associadas com crises ou síndromes epilépticas.

Por último, o eixo 5 tinha o objetivo de definir o impacto da epilepsia na vida do paciente.

Dessa forma, as crises passaram a ser categorizadas por uma lista dos diferentes tipos de crises, sendo, portanto, uma classificação baseada nas características clínicas dos eventos. Estes foram divididos em três grandes subgrupos: crises isoladas ou autolimitadas, crises repetidas ou estado de mal epiléptico e crises reflexas (relacionadas a um fator precipitante) (Tabela 4)¹⁹.

As crises focais seriam aquelas em que a semiologia ictal inicial indicava ou era consistente com a ativação de apenas uma parte de um hemisfério cerebral, enquanto nas crises generalizadas a semiologia ictal sugeria ou era consistente com o envolvimento de pelo menos parte dos dois hemisférios cerebrais.

Tabela 4. Proposta de classificação das crises epiléticas (2001)¹⁹

Crises autolimitadas

1. Crises generalizadas

Tônico-clônicas: incluindo as variações com início clônico ou mioclônico

Clônicas:

Com características tônicas

Sem características tônicas

Crises de ausência típica

Crises de ausência atípica

Crises de ausência mioclônica

Crises tônicas

Espasmos

Crises mioclônicas

Mioclonia palpebral

Com ausência

Sem ausência

Crises mioclônico-atônicas

Mioclonia negativa

Crises atônicas

Crises reflexas em síndromes epiléticas generalizadas

2. Crises focais

Crises focais sensitivas

Com sintomas sensoriais elementares (ex.: crises do lobo parietal e occipital)

Com sintomas sensoriais experienciais (ex.: crises da junção temporo-parieto-occipital)

Crises focais motoras

Com sinais motores clônicos elementares

Com crises motoras tônicas assimétricas (ex.: crises de área motora suplementar)

Com automatismos típicos (ex.: crises do lobo temporal mesial)

Com automatismos hipercinéticos

Com mioclonia negativa focal

Crises motoras inibitórias

3. Crises gelásticas

4. Crises hemiclônicas

Crises secundariamente generalizadas

5. Crises reflexas em síndromes epiléticas focais

6. Crises epiléticas contínuas

Estado de mal epilético generalizado

Tônico-clônico

Clônico

Tônico

Ausência

Mioclônico

Estado de mal epilético focal

Epilepsia parcial contínua de Kojewnikow

Aura contínua

Límbico (estado de mal psicomotor)

Hemiconvulsivo com hemiparesia

7. Estímulos precipitantes para crises reflexas

Estímulos visuais

Luz intermitente: especificar a cor quando possível

Padrões

Outros estímulos visuais

Pensamentos

Músicas

Alimentação

Praxia

Somatosensitivo

Proprioceptivo

Leitura

Água quente

Susto (*startle*)

Os termos que descreviam a semiologia ictal foram divididos em:

- Motores: envolvem a musculatura de alguma forma, podendo ser positivos (aumento da contração normal) ou negativos (redução da função normal). Alguns exemplos incluem contração tônica, postura distônica, marcha jacksoniana, astático ou atônico, automatismo, gelástico. Esses termos podem ser modificados por outros (como automatismos manuais ou oroalimentares).
- Não motores: auras, sintomas sensoriais ou cognitivos (envolvimento da percepção, atenção, emoção, memória ou funções executivas).
- Eventos autonômicos: cardiovasculares, gastrintestinais, vasomotores ou da função termoregulatória.
- Modificadores somatotópicos: lateralizatórios, partes do corpo, axiais, relacionados a um membro.
- Modificadores ou descritivos da crise: incidência, regularidade, agrupamento (*cluster*), fatores precipitantes, dependência de um determinado estado, catamenial.
- Duração: autolimitada ou estado de mal epiléptico.
- Gravidade: intensidade da crise.
- Pródromo: sintoma clínico que revela o início de uma doença.
- Fenômenos pós-ictais: lateralizatórios, não lateralizatórios, comprometimento da cognição, amnésia anterógrada ou retrógrada, psicose.

Considerando-se as síndromes epilépticas, essa proposta de 2001 trouxe algumas modificações. Assim, as síndromes criptogênicas passaram a ser denominadas de síndromes provavelmente sintomáticas. Foram incluídas na classificação síndromes como a de Ohtahara e a hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia (HHE), além de síndromes que se encontram ainda em definição, como o estado de mal mioclônico em encefalopatias não progressivas, a epilepsia focal migratória da infância precoce, epilepsias gene-

ralizadas com crises febris plus e a epilepsia focal familiar com focos variáveis. A epilepsia mioclônica severa da infância passou a ser denominada de síndrome de Dravet, as epilepsias focais sintomáticas foram divididas em límbicas e neocorticais, tendo sido criado o termo epilepsia generalizada idiopática com fenótipos variados, que englobaria as epilepsias generalizadas idiopáticas iniciadas na adolescência: epilepsia ausência da infância, epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas. Outra alteração importante foi a divisão das epilepsias occipitais da infância em início precoce (tipo Panayiotopoulos) e tardio (tipo Gastaut). Já a epilepsia primária da leitura, antes classificada entre as epilepsias focais idiopáticas, passou a figurar entre as epilepsias reflexas (Tabela 5).

Embora essa classificação tenha significado um avanço nas discussões sobre a melhor forma de estabelecer a nomenclatura e a organização das crises e síndromes epilépticas, novas mudanças surgiram²⁰ e, em 2010, uma nova proposta foi publicada pela comissão da ILAE²¹.

Classificação das crises epilépticas e epilepsias (2010)

Em 2010, a Comissão responsável pela classificação e terminologia das crises e síndromes epilépticas da ILAE publicou uma nova revisão de conceitos, terminologia e abordagem das epilepsias²¹. Segundo a Comissão, a classificação deverá ser constantemente revisada para refletir, de forma clara, todos os avanços obtidos na pesquisa básica e clínica em epilepsia, permitindo, assim, sua incorporação na prática clínica²¹.

Nessa revisão, o conceito de crises generalizadas foi modificado para crises iniciadas em algum lugar, mas com rápida propagação para redes neurais distribuídas bilateralmente, com possível envolvimento de estruturas corticais e subcorticais, mas sem necessariamente exigir um envolvimento de toda a superfície cortical. Passou-se

Tabela 5. Proposta de classificação das síndromes epiléticas e condições relacionadas¹⁹

Epilepsia neonatal benigna familiar
Encefalopatia mioclônica precoce
Epilepsia neonatal familiar benigna
Epilepsia neonatal benigna (não familiar)
Epilepsia mioclônica benigna do lactente
Síndrome de Ohtahara
Epilepsia parcial migratória da infância precoce*
Síndrome de West
Síndrome de Dravet
Síndrome de hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia (HHE)
Estado de mal mioclônico em encefalopatias não progressivas*
Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais
Epilepsia benigna da infância occipital de início precoce (tipo Panayiotopoulos)
Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
Epilepsia com ausência mioclônica
Epilepsia com crises mioclono-astáticas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
Epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas (outras que não SLK)
Epilepsia ausência infantil
Epilepsia mioclônica progressiva
Epilepsia generalizada idiopática com fenótipos variados
Epilepsia ausência juvenil
Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia apenas com crises tônico-clônicas generalizadas
Epilepsias reflexas
Epilepsia idiopática occipital fotossensível
Outras epilepsias com sensibilidade a estímulos visuais
Epilepsia primária da leitura
Crises de sobressalto
Epilepsia autossômica dominante do lobo frontal
Epilepsia temporal familiar
Epilepsias generalizadas com crises febris plus*
Epilepsia focal familiar com focos variáveis*
Epilepsias focais sintomáticas (ou provavelmente sintomáticas)
Epilepsias límbicas
Epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal
Epilepsia do lobo temporal mesial definida por etiologia específica
Outros tipos definidos pela localização e etiologia
Epilepsias neocorticais
Síndrome de Rasmussen
Outros tipos definidos por localização e etiologia
Condições com crises epiléticas que não requerem o diagnóstico de epilepsia
Crises neonatais benignas
Crises febris
Crises reflexas
Crises na abstinência de álcool
Crises induzidas por medicações ou outros químicos
Crises pós-traumáticas imediatas ou precoces
Crises únicas ou em agrupamentos (<i>clusters</i>) isolados
Crises com repetição rara (oligoepilepsia)

* Síndromes em desenvolvimento.

ainda a ser admitido que as crises generalizadas apresentem assimetrias.

Já as crises focais foram definidas como crises que inicialmente envolvem apenas um hemisfério cerebral de forma mais localizada ou difusa nesse hemisfério, podendo se iniciar em estruturas subcorticais. Cada tipo de crise teria um início ictal consistente, com padrão de propagação preferencial, podendo ou não envolver o hemisfério contralateral. O mesmo paciente poderia apresentar crises originadas em locais diferentes ou que envolvessem redes neurais diferenciais, mas cada tipo de crise teria um local consistente de início ictal.

Nesse contexto, as seguintes modificações foram feitas, considerando-se a classificação de crises de 1981:

1. As crises neonatais não constituem mais uma entidade em separado.

2. A subclassificação das crises de ausência foi simplificada. As crises de ausência mioclônica e de ausência com mioclonias palpebrais passam a constar da classificação.

3. O termo espasmos epilépticos foi incluído, mas diante da dificuldade em definir se os espasmos epilépticos são focais, generalizados ou ambos, uma nova categoria foi criada (desconhecido).

4. As crises focais foram todas agrupadas sob um único nome, sendo de livre escolha a descrição sobre características específicas de cada crise, como descrever se houve ou não comprometimento da consciência ou fenômeno motor e sua evolução.

5. O termo mioclônico-astático foi substituído por mioclônico-atônico.

Com essas modificações, as crises descritas passaram a ser as relatadas na tabela 6 e as crises focais estão mais bem detalhadas na tabela 7.

Tabela 6. Tipos de crises descritas na classificação de 2010²¹

Crises generalizadas

Tônico-clônicas (em qualquer combinação)

Ausências

Típicas

Atípicas

Ausências com características especiais

Ausências mioclônicas

Mioclonias palpebrais

Mioclônicas

Mioclônicas atônicas

Mioclônicas tônicas

Clônicas

Tônicas

Atônicas

Crises focais

Desconhecido

Espasmos epilépticos

A Crises que não podem ser claramente diagnosticadas em uma das categorias anteriores devem ser consideradas não classificadas até que informações permitam seu diagnóstico preciso. No entanto, esta não é considerada uma categoria de classificação.

Tabela 7. Descritores de crises focais de acordo com o grau de comprometimento durante as crises²¹

<p>Sem comprometimento da consciência</p> <p>Com componentes motores ou autonômicos observáveis</p> <p>Esta corresponde aproximadamente ao conceito de “crise parcial simples”</p> <p>“Focal motora” e “autonômica” são termos que podem ser utilizados de acordo com as manifestações clínicas</p> <p>Subjetiva envolvendo fenômenos sensoriais ou psíquicos apenas. Este corresponde ao conceito de aura, termo aceito no glossário de 2001</p>
<p>Com comprometimento da consciência</p> <p>Esta corresponde aproximadamente ao conceito de “crise parcial complexa”</p> <p>“Discognitivo” é um termo que tem sido proposto para este conceito¹⁷</p>
<p>Evoluindo para crise convulsiva bilateral</p> <p>Envolvendo componentes tônicos, clônicos ou tônico-clônicos. Esta expressão substitui o termo “crise secundariamente generalizada”</p> <p>A. Para mais descritores que foram claramente definidos e recomendados para uso, consulte Blume et al.¹⁷</p> <p>B. O termo “convulsivo” foi considerado termo leigo no glossário. No entanto, nota-se que é usado em toda a medicina em várias formas e traduzido em muitas línguas. Seu uso é, portanto, aprovado.</p>

Considerando-se as etiologias das síndromes epiléticas, os termos idiopático, criptogênico e sintomático foram substituídos por causa genética, causa desconhecida ou causa estrutural/metabólica (Figura 1) com as seguintes definições:

Classificação das Síndromes Epiléticas (ILAE 2010)

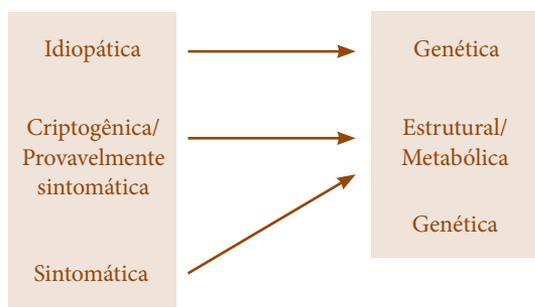


Figura 1. Modificação da classificação das síndromes epiléticas de acordo com a proposta revisada pela ILAE em 2010²¹.

– Causas genéticas: a epilepsia é resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido, no qual as crises são o principal sintoma, podendo haver modificações da expressão da doença por fatores ambientais.

– Causas estruturais/metabólicas: pacientes com lesões estruturais adquiridas (por isquemias, trau-

mas, infecções, entre outras) ou de causas genéticas, em que um fator se interpõe entre a causa genética e a epilepsia (exs.: lesões da esclerose tuberosa e de muitas malformações do desenvolvimento cortical).

– Causas desconhecidas: a causa da epilepsia é ainda desconhecida, podendo ser um defeito genético ou uma desordem ainda não reconhecida.

Ainda em relação às síndromes epiléticas, manteve-se a estrutura básica da proposta de 2001¹⁹, em que as síndromes epiléticas foram categorizadas de acordo com a faixa etária, abolindo-se a ordenação da classificação de 1989, em que as síndromes epiléticas eram agrupadas de acordo com a etiologia (Tabela 8). Assim, nessa proposta, o conceito de focal ou generalizada não se aplicou às síndromes eletroclínicas. O termo síndrome passou a ser reservado a um grupo de entidades clínicas reconhecidas por um conjunto de características eletroclínicas bem determinadas (síndromes eletroclínicas). Passou-se ainda a ser definido o termo constelação, que congregaria aquelas associações entre sinais e sintomas relacionados a uma lesão cerebral específica. Como principal expoente desse subgrupo, foi incluída a epilepsia temporal mesial associada à esclerose do hipocampo.

Tabela 8. Síndromes eletroclínicas e outras epilepsias²¹**Síndromes eletroclínicas organizadas por faixa etária de início^a****Período neonatal**

Epilepsia familiar neonatal benigna
 Encefalopatia mioclônica precoce
 Síndrome de Ohtahara

Lactente

Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
 Síndrome de West
 Epilepsia mioclônica do lactente
 Epilepsia benigna do lactente
 Epilepsia familiar benigna do lactente
 Síndrome de Dravet
 Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos

Infância

Crises febris plus (pode começar no lactente)
 Síndrome de Panayiotopoulos
 Epilepsia mioclônica com crises atônicas (anteriormente astáticas)
 Epilepsia benigna com descargas centrotemporais
 Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante
 Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
 Epilepsia com ausências mioclônicas
 Síndrome de Lennox-Gastaut
 Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono lento^b
 Síndrome de Landau-Kleffner
 Epilepsia ausência da infância

Adolescência - Adulto

Epilepsia ausência juvenil
 Epilepsia mioclônica juvenil
 Epilepsia somente com crises generalizadas tônico-clônicas
 Epilepsias mioclônicas progressivas
 Epilepsia autossômica dominante com características auditivas
 Outras epilepsias familiares do lobo temporal

Correlação menos específica com a idade

Epilepsia focal familiar com focos variáveis (da infância à idade adulta)
 Epilepsias reflexas

Constelações distintas (entidades clínico-radiológicas)

Epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose do hipocampo
 Síndrome de Rasmussen
 Crises gelásticas do hamartoma hipotalâmico
 Hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia (HHE)
 Epilepsias que não se encaixam em nenhuma dessas categorias diagnósticas podem ser distinguidas, inicialmente, com base na presença ou ausência de uma condição estrutural ou metabólica conhecida (causa presumida) e, em seguida, com base no principal modo de início da crise (generalizada *versus* focal)

Epilepsias atribuídas e organizadas por causas estrutural-metabólicas

Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopias etc.)
 Síndromes neurocutâneas (complexo esclerose tuberosa, Sturge-Weber etc.)
 Tumor
 Infecção
 Trauma
 Angioma
 Insultos perinatais
 Acidente vascular cerebral
 Etc.

Epilepsias de causa desconhecida**Condições com crises epilépticas que não são tradicionalmente diagnosticadas como uma forma de epilepsia por si só**

Crises neonatais benignas
 Crises febris

^a O arranjo de síndromes eletroclínicas não reflete a etiologia.

^b Conhecido também como estado de mal epiléptico elétrico durante o sono lento.

Relatório da Comissão de Classificação da ILAE sobre classificação e terminologia das epilepsias (2013)

Diversas críticas surgiram na literatura ante essa nova proposta de classificação, havendo, ainda, discussões sobre a retirada do termo idiopático da classificação, considerado não menos impreciso que o termo genético. Ainda se discutiu como separar o grupo das epilepsias generalizadas idiopáticas das demais epilepsias de causa genética^{22,23}. Assim, revisões da nova proposta foram lançadas²⁴. Ainda em 2013, foi lançado um novo relatório da Comissão da ILAE sobre classificação e terminologia das epilepsias²⁵. Nesse documento, alguns termos foram revisados ou mais bem definidos. Os principais pontos levantados foram:

1. A nomenclatura de crises focais foi modificada em 2010, de forma a ser clara e transparente. Desse modo, o termo crises parciais complexas foi substituído por “crises focais com alteração da consciência, atenção ou responsividade”. Uma alternativa abreviada a esse termo foi o uso de crises discognitivas, que poderá ser usado de acordo com a preferência dos clínicos.
2. Na proposta de 2010, as síndromes epiléticas foram divididas em genéticas, estruturais/metabólicas e desconhecidas. Agora uma nova subdivisão é proposta: a) genética; b) estrutural; c) metabólica; d) imunológica; e) infecciosa; f) desconhecida.
 - a) **Genética:** a epilepsia é resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido, sendo o principal sintoma desse defeito. As epilepsias antes conhecidas como epilepsias generalizadas idiopáticas agora seriam denominadas de epilepsias generalizadas genéticas.
 - b) **Estrutural:** epilepsias em que uma lesão estrutural é visível na neuroimagem e con-

cordante com os achados eletroclínicos, sugerindo uma relação direta entre lesão e epilepsia. A causa da lesão pode ser genética ou adquirida. Como exemplo, as polimicrogurias podem estar relacionadas à mutação do gene GPR56 ou ser secundárias a um insulto isquêmico ou infeccioso intraútero.

- c) **Metabólica:** defeito metabólico com sintomas sistêmicos que levam também ao desenvolvimento de epilepsia. Geralmente, há uma causa genética de base, podendo-se aplicar o nome metabólico-genético.
- d) **Imunológica:** epilepsias em que há evidência de um processo autoimune ocasionando inflamação do SNC. Como exemplos, pode-se citar a encefalite antirreceptor NMDA e anti-LGI1²⁶.
- e) **Infecciosa:** refere-se a um paciente com epilepsia desencadeada por um processo infeccioso, como neurocisticercose, toxoplasmose, HIV. Não seriam consideradas as crises desencadeadas por infecção aguda como meningite ou encefalite.
- f) **Desconhecida:** não obstante a evolução do conhecimento, em um grande número de pacientes, a causa da epilepsia não pode ser determinada.

Ainda o termo constelação foi substituído por entidades clínico-radiológicas.

A despeito das novas sugestões à proposta da ILAE de 2010, a evolução do conhecimento científico levará a futuras modificações da classificação das crises e síndromes epiléticas, devendo-se buscar a identificação do(s) tipo(s) de crise, síndrome epilética e etiologia da epilepsia para cada paciente, permitindo, assim, que o melhor tratamento seja oferecido a cada um deles.

Considerações finais

Algumas das mudanças incluídas na nova classificação podem levar algum tempo para serem incorporadas ao uso diário. A substituição

de termos já consagrados na prática clínica, como crises parciais complexas por crises focais com alteração da consciência, atenção ou responsividade, é a principal delas. No entanto, o agrupamento dos subtipos de crises parciais em crises focais e a inclusão na classificação de termos semiológicos muito utilizados, como espasmos e mioclonias negativas, vêm otimizar seu uso.

A existência de uma classificação das crises epilépticas é um elemento fundamental para o diagnóstico clínico e padronização da linguagem utilizada nos diversos centros de tratamento de epilepsia. Portanto, essa classificação deve ser utilizada em todos os pacientes, independentemente da idade e do grau de desenvolvimento cognitivo, sendo de fácil aplicabilidade em todos os níveis de tratamento do paciente com epilepsia, ou seja, desde o sistema básico de saúde, em que o diagnóstico é inicialmente feito, até em serviços especializados, como os centros de cirurgia de epilepsia.

No Brasil, considerando-se os níveis de atendimento de epilepsia (Figura 2) e que grande parte dos pacientes é atendida por médicos gerais do nível básico e não neurologistas, com escassos recursos para investigação clínica, essa nova pro-

posta de classificação poderá trazer dificuldades iniciais de interpretação e adequação de diversos pacientes. O impacto dessas dificuldades no tratamento adequado dos pacientes levará vários anos para ser sentido. No entanto, embora para o diagnóstico correto do tipo de crise e de síndrome epiléptica ainda sejam necessários dados de exames complementares, como EEG e exames de neuroimagem, o glossário de termos está disponível para uso logo na primeira consulta do paciente, podendo servir de base para os níveis de atendimento primário.

Considerando-se a inclusão específica dos termos genética e metabólica, observa-se que o grau de sofisticação diagnóstica tenderá a ser cada vez maior, com a necessidade de realização de exames específicos que provavelmente ainda não estarão disponíveis na maioria dos locais em que o atendimento de pacientes com epilepsia é realizado. Esse poderá ser um fator essencial na restrição ou dificuldade de utilização da nova classificação, se aprovada como foi proposta. No entanto, os epileptologistas deverão tentar difundir o uso da nova classificação, a qual, com o passar do tempo, poderá mostrar sua utilidade na prática clínica e na pesquisa médica.

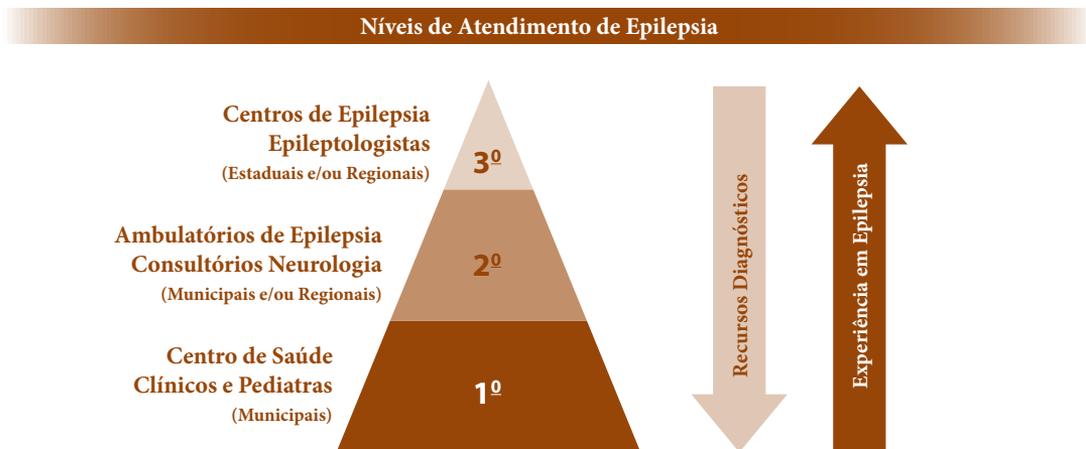


Figura 2. Níveis de atendimento das epilepsias no Brasil. Na maioria dos serviços municipais, o atendimento é feito por clínicos gerais ou pediatras, que contam com poucos recursos diagnósticos. À medida que o atendimento vai sendo referenciado para ambulatórios neurológicos ou centros de epilepsia, melhores condições diagnósticas estarão disponíveis.

Referências bibliográficas

- World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet no 999, January 2009. Disponível em: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/print.html>.
- Hauser WA, Hesdorffer DC. Incidence and prevalence. In: Hauser WA, Hesdorffer DA (eds.). *Epilepsy: frequency, causes and consequences*. Demos Medical Pub. 1990;1-50.
- Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(2a):199-204.
- Jackson JH. On epilepsy and epileptiform convulsion. In: Taylor JA (ed.). *Selected writings of J Hughlings Jackson*. Vol. 1: on epilepsy and epileptiform convulsions. Londres: Hodder and Staughton, 1931.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26(3):268-78.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
- Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain Dev*. 1997;19(6):379-87.
- Sarisjulis N, Gamboni B, Plouin P, et al. Diagnosing idiopathic/cryptogenic epilepsy syndromes in infancy. *Arch Dis Child*. 2000;82(3):226-30.
- Nieto-Barrera M. Reflections on international classification of epilepsies and epileptic syndromes and proposed diagnostic scheme ILAE task force. *Rev Neurol*. 2002;34(6):537-43.
- Choueiri RN, Fayad MN, Farah A, et al. Classification of epilepsy syndromes and role of genetic factors. *Pediatr Neurol*. 2001;24(1):37-43.
- Senanayake N. Classification of epileptic seizures: a hospital-based study of 1,250 patients in a developing country. *Epilepsia*. 1993; 34(5):812-8.
- Everitt AD, Sander JW. Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. *Eur Neurol*. 1999;42(1):1-10.
- Lüders HO, Acharya J, Baumgartner C, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998a;39(9):1006-13.
- Lüders HO, Acharya J, Baumgartner C, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta Neurol Scand*. 1998b;98:1-5.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
- Lüders HO, Burgess R, Noachtar S. Expanding the international classification of seizures to provide localization information. *Neurology*. 1993;43:1650-5.
- Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
- Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia*. 2010;51(4):713-24.
- Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia*. 2010;51(4):713-24.
- Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum*. (Minneapolis, Min) 2013;19(3 Epilepsy):571-97.
- Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, 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: 18 fev. 2014.
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(7):380-90.

2

Farmacocinética dos fármacos antiepiléticos

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica

Farmacologia é o ramo da ciência que estuda as relações entre um composto químico e seu uso com finalidade terapêutica. Esse composto exercerá sua ação biológica nos vários órgãos, etapa referida como farmacodinâmica, ou seja, os efeitos do fármaco no corpo. Para exercer qualquer efeito farmacodinâmico, esse fármaco deverá estar presente nos diversos compartimentos corpóreos em certa concentração, e a quantidade e a qualidade de seus efeitos serão dependentes dela. O campo da farmacologia que estuda as alterações no organismo decorrentes de absorção, distribuição e eliminação dos fármacos é referido como farmacocinética, ou seja, o que o corpo faz com o fármaco¹.

Farmacocinética: absorção, distribuição e eliminação

Após a administração de uma dose única por via oral, o nível sérico do fármaco antiepilético (FAE) aumenta rapidamente após a absorção, até alcançar o valor de pico sérico máximo, após o qual seu nível diminui em duas fases: uma rápida, decorrente da distribuição nos vários compartimentos corporais, e uma lenta, devida ao meta-

bolismo e à excreção (eliminação). Meia-vida é o tempo necessário para reduzir o nível sérico à metade, após o término da absorção e da distribuição. Essas diferentes etapas farmacocinéticas constam na figura 1.

Conceito de biodisponibilidade - Área sob a curva

Biodisponibilidade é a fração da dose administrada que alcança a corrente sanguínea. Por definição, a biodisponibilidade após administração endovenosa é de 100% ou 1,0. A biodisponibilidade de determinado medicamento é variável, dependendo da via de administração e da formulação. Um conceito importante a esse respeito é o de bioequivalência. Esse termo indica que duas preparações apresentam a mesma biodisponibilidade. O cálculo da biodisponibilidade pode ser efetuado pela avaliação da área sob a curva (ASC), ou seja, da superfície sob a curva de concentração do fármaco em função do tempo. Portanto, a ASC é um indicador da absorção total do fármaco². A figura 2 mostra o perfil de um fármaco e sua ASC.

As doses existentes em determinado medicamento de diversos fabricantes, e mesmo diferentes lotes de preparados do mesmo fabricante, algumas vezes variam em sua biodisponibilidade. Tais diferenças são observadas principalmente

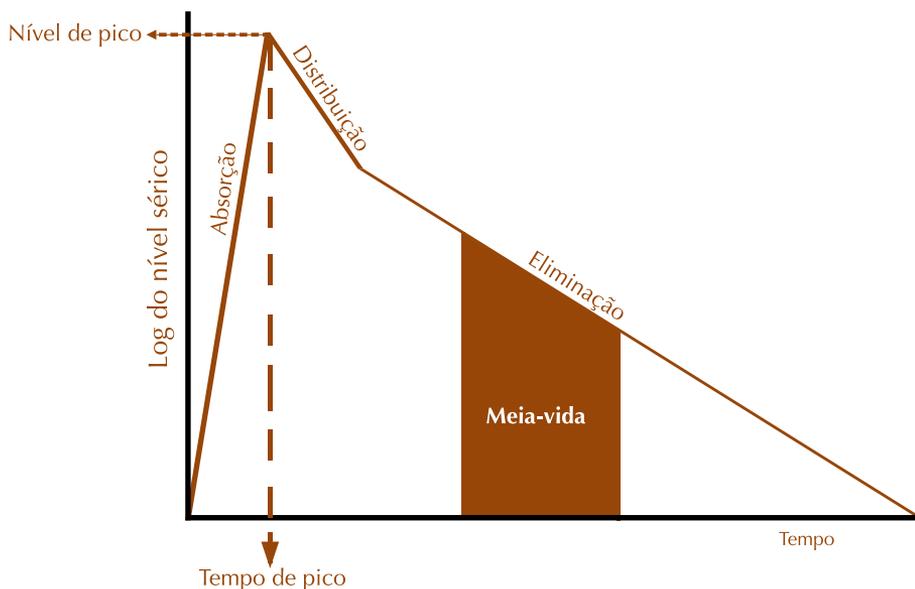


Figura 1. O nível sérico de um fármaco, após administração de uma dose oral única, aumenta rapidamente, após a absorção, até o nível de pico, depois do qual diminui em duas fases: uma rápida, decorrente da distribuição nos vários compartimentos corporais, e uma lenta, devida à metabolização e à excreção (eliminação). O tempo de pico é o período no qual é obtido o nível máximo do fármaco e a meia-vida é o tempo necessário para que o nível desse fármaco seja reduzido à metade após o término da absorção e da distribuição.

Parâmetros farmacocinéticos obtidos na curva de concentração plasmática em função do tempo

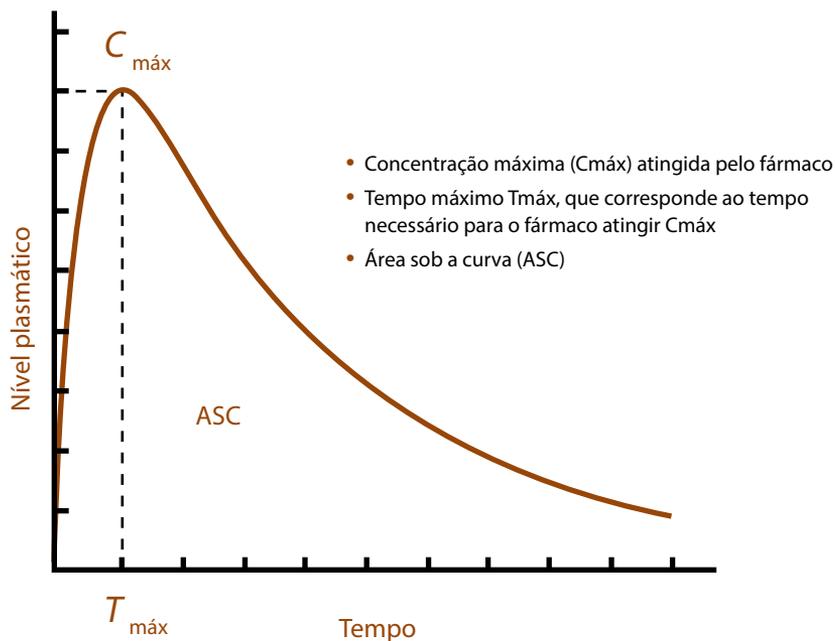


Figura 2. Curva típica da concentração plasmática para um fármaco administrado em dose oral única em função do tempo. Observe a $C_{máx}$ no eixo das ordenadas e o $T_{máx}$ no das abscissas. A $C_{máx}$ é a concentração máxima atingida pelo fármaco (nível de pico) e o $T_{máx}$ corresponde ao tempo que o fármaco atinge a $C_{máx}$. Enquanto a ASC é um indicador da quantidade total do fármaco absorvida, a $C_{máx}$ e o $T_{máx}$ são indicadores da velocidade de absorção do fármaco.

entre formulações orais de diferentes doses de medicamentos lentamente absorvidos e fracamente solúveis. Resultam de divergências na forma dos cristais, nos tamanhos das partículas ou em outras características físicas da substância que são rigidamente controladas na formulação e manufatura do preparado. Esses dados apresentam implicações práticas importantes. As autoridades regulatórias aceitam variação para a bioequivalência entre duas formulações, por exemplo, um fármaco genérico e um produto original, que o intervalo de confiança de 90% da $C_{máx}$ e da ASC estejam situados entre 80% e 125% em comparação ao fármaco original². Para um paciente cuja dose de FAE é ajustada para um nível logo acima de seu limite terapêutico, uma diminuição de

20% acarreta um risco elevado de recorrência de crises, enquanto para um paciente cujos níveis foram ajustados logo abaixo de seu limiar tóxico individual, um aumento de 25% acarreta risco elevado de ocorrência de sinais e sintomas tóxicos.

Implicação prática

Em um paciente individual, mesmo quando ocorrem alterações que não excedam a faixa aceita de bioequivalência, há riscos de recorrência de crises ou toxicidade. São necessárias muita cautela e precaução, como, por exemplo, aferir os níveis plasmáticos, quando da troca de diferentes formulações de FAEs.

A figura 3 mostra perfis e ASC de diferentes vias de administração de fármacos.

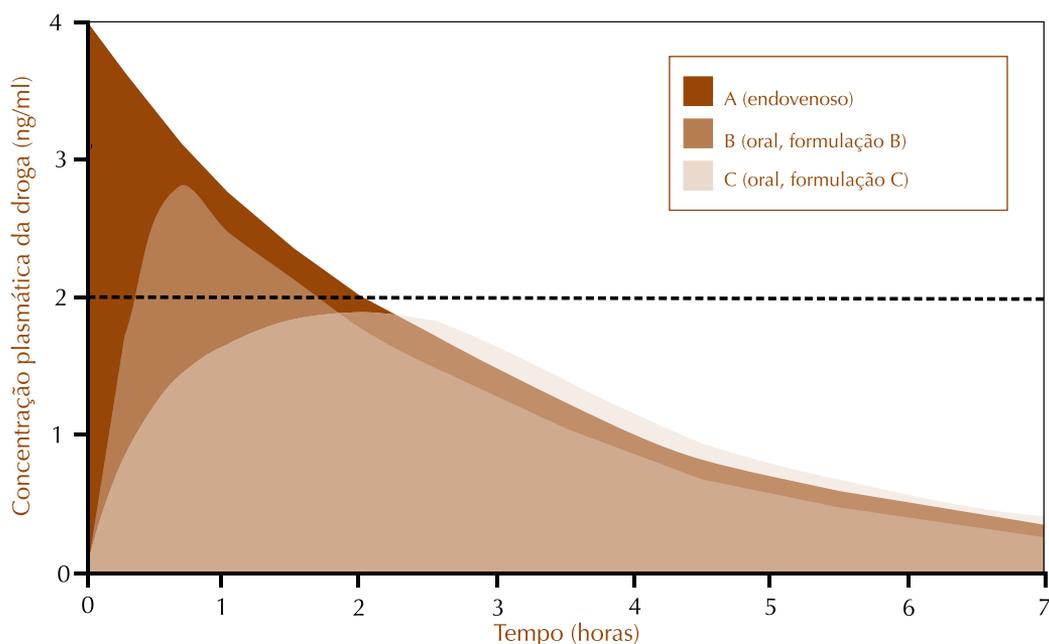


Figura 3. Perfis de concentração após a administração da mesma dose por vias intravenosa (A) e oral (B, C) de duas formulações farmacêuticas diferentes. A ASC depois da ingestão das formulações B e C corresponde a aproximadamente 80% daquela obtida com a injeção intravenosa, indicando que a biodisponibilidade das duas formulações orais é de cerca de 80%. Apesar dos mesmos valores da ASC, suas formulações orais diferem quanto à taxa de absorção e apenas a formulação B permite que sejam alcançadas concentrações plasmáticas superiores ao limiar necessário para exercer efeito antiepiléptico³.

Distribuição - Conceito de volume de distribuição

Independentemente da via de administração, o fármaco, uma vez absorvido pela corrente sanguínea, distribui-se pelo corpo até alcançar um equilíbrio. O parâmetro que define a extensão da distribuição de uma substância no corpo é denominado volume de distribuição (Vd)⁴. O Vd não apresenta correlação anatômica e é calculado com base no preceito de que em todo esse volume a concentração do fármaco é a mesma do plasma (o que é um conceito adequado durante a administração crônica de FAEs). Um método prático para calcular o Vd é dividir uma dose do medicamento administrado por via endovenosa (D_{ev}) pela alteração na concentração plasmática (ΔC) por ele provocada, ou seja, a quantidade total do fármaco no corpo (Q) pela concentração (C).

$$Vd = D_{ev}/\Delta C \text{ ou } Vd = Q/C$$

Quanto maior o volume de distribuição, maiores a distribuição nos tecidos e o risco de acumulação. Assim, se o Vd é de 0,05 l/kg (5% do volume corporal), o fármaco é confinado ao compartimento vascular; se é 0,15 l/kg, o fármaco é confinado ao compartimento extravascular, e se é 0,5 l/kg, é distribuído em todo o volume de água corporal⁵. Um volume de distribuição absoluto de 35 l em um adulto de 70 kg corresponde a um volume de distribuição relativo de 0,5 l/kg. A quantidade de água no corpo de um adulto é de aproximadamente 60% do peso corporal, ou seja, 0,6 l/kg. Assim sendo, se um fármaco tem um Vd que excede 0,6 l/kg, é porque ele se liga a determinados tecidos, um fato observado com vários medicamentos, como os benzodiazepínicos (BZDs), que se ligam às gorduras. O Vd da fenitoína (PHT) é de 0,75 l/kg e o do fenobarbital (PB), 0,55 l/kg.

Importância de conhecer o volume de distribuição dos agentes antiepilépticos

Embora represente um conceito teórico, o conhecimento do Vd tem importância clínica, pois permite calcular a dose necessária para alcançar um nível sérico desejável ($d = Vd \times \Delta C$), ou, ainda, do nível sanguíneo após a administração de determinada dose ($\Delta C = D/Vd$). Na tabela 1 constam os Vds dos principais FAEs.

Tabela 1. Volume de distribuição dos principais fármacos antiepilépticos.

Carbamazepina	0,8-2
Clonazepam	3,0
Etosuximida	0,65
Lamotrigina	1,0
Fenobarbital	0,55
Fenitoína	0,75
Primidona	0,75
Topiramato	0,65
Valproato	0,16
Vigabatrina	0,8
Gabapentina	0,65 a 1,4
Lacosamida	0,6
Levetiracetam	0,5 a 0,7
Pregabalina	0,5

Se, por exemplo, um paciente apresenta nível sérico de PHT de 10 mg/l e deseja-se alcançar o nível de 20 mg/l, a dose de PHT necessária para obter esse nível sérico será: $D = Vd \times \Delta C$, ou seja, $0,75 \times (20 - 10) = 7,5 \text{ mg/kg}$. Como se pode prever a concentração de fármacos no sangue quando, por exemplo, se trata de pacientes em estado de mal epilético com PHT e PB ou supondo que um paciente não receba um desses medicamentos e se deseja administrá-lo visando à obtenção de níveis séricos satisfatórios? Ou caso se pretenda alcançar níveis terapêuticos superiores, necessários para o tratamento dessa condição, de 20 mg/l para PHT ou 40 mg/l para PB? Aplicando a fórmula: $D = Vd \times \Delta C$, para PHT, $D = 0,75 \times 20 = 15 \text{ mg/kg}$, e para PB, $D = 0,55 \times 40 = 22 \text{ mg/kg}$. Usualmente, no tratamento de estado de mal epilético, administram-se 18 mg/kg de cada um desses fármacos. Com essa dose, que

nível será alcançado no plasma? Para PHT, $\Delta C = D/V_d$, ou seja, $18/0,75 = 24$ mg/l, enquanto para PB, $18/0,55 = 32,7$ mg/l. Como o V_d do PB é menor que o da PHT, serão alcançadas concentrações terapêuticas de ambos os fármacos por meio da administração da mesma dose em mg/kg.

Ligação a proteínas plasmáticas

Após a absorção, os FAEs ligam-se, em porcentagens variáveis, às proteínas plasmáticas. Apenas a fração livre, não ligada às proteínas, será capaz de atravessar a barreira hematoencefálica para exercer ação antiepiléptica. As moléculas ligadas às proteínas permanecem como reservatórios, sendo liberadas à medida que as moléculas livres são metabolizadas, atingindo um equilíbrio. Moléculas que se ligam em porcentagem elevada às proteínas plasmáticas podem competir com outros fármacos que também se ligam fortemente às proteínas, sendo esse um dos mecanismos de interação de fármacos muito comum. Por exemplo, 90% da PHT e 90% do valproato (VPA) circulam ligados às proteínas. Portanto, essa combinação cursa com grande probabilidade de interação nessa etapa farmacocinética. O aumento da fração livre poderá determinar sinais de intoxicação. Um fármaco que se liga em pequena porcentagem às proteínas plasmáticas apresenta, portanto, vantagem farmacocinética sobre outro que se liga em porcentagem significativa a estas. Como a porcentagem do fármaco livre no soro é inversamente proporcional à concentração de albumina, pacientes com hipoalbuminemia apresentam maior porcentagem de fração livre no plasma e, conseqüentemente, maior probabilidade de intoxicação.

Eliminação - Depuração renal

A eliminação de substâncias e metabólitos na urina envolve três processos: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. Nos túbulos proximais e distais, as formas não ionizadas de ácidos e bases fracas são reabsorvidas passivamente. Como as células tubulares são menos permeáveis às formas ionizadas de eletrólitos

fracos, a reabsorção passiva dessas substâncias depende do pH. Até 25% do PB é eliminado por excreção renal pH-dependente, sendo o restante inativado pelas enzimas microsossomais hepáticas. Esse fármaco, um ácido fraco, tem sua excreção diminuída quando a urina tubular torna-se mais ácida e aumentada quando se alcaliniza a urina pela administração de bicarbonato de sódio. Essa interação é útil em caso de superdosagem de PB.

Implicações do conceito de meia-vida de eliminação

Meia-vida de eliminação é o tempo necessário para que a concentração plasmática do medicamento seja reduzida à metade⁵. A meia-vida biológica de um fármaco é o parâmetro farmacocinético mais importante para determinar o intervalo das administrações diárias. Considerando que o controle das crises exigirá terapia por anos, agentes que apresentem meias-vidas prolongadas apresentam vantagens evidentes sobre os de meias-vidas curtas, por exigir menor número de administrações, facilitando a adesão à terapêutica. Várias doses diárias são necessárias para FAEs que apresentam meias-vidas curtas e/ou toxicidade gastrointestinal. Para medicamentos desse tipo, a administração frequente reduzirá os picos e os vales dos níveis plasmáticos. Em oposição a esse fato, para compostos com meias-vidas prolongadas, a administração frequente ou infrequente não determinará alterações significativas nas flutuações séricas.

A figura 4 mostra como níveis séricos estáveis serão alcançados em um período de cinco meias-vidas do fármaco. Embora FAEs de meia-vida curta exijam doses mais frequentes, alcançam o equilíbrio plasmático mais rapidamente quando se introduzem ou alteram as dosagens. Por exemplo, VPA, com meia-vida curta de 6 a 18 horas, atingirá o equilíbrio em dois a quatro dias, enquanto PB, em decorrência de sua meia-vida longa, de 72 a 98 horas, necessitará de duas a três semanas para alcançar concentração sérica estável.

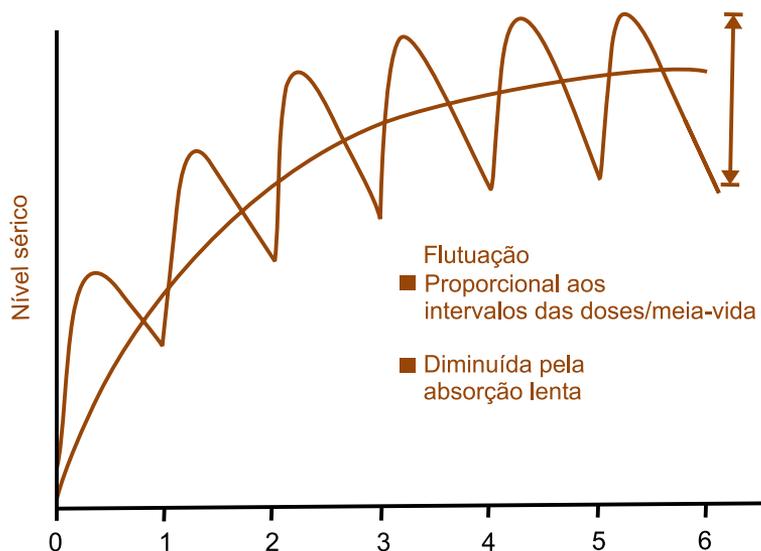


Figura 4. Flutuações nos níveis séricos de um fármaco anti-epiléptico até alcançar níveis estáveis, o que ocorre a partir do tempo equivalente a cinco meias-vidas.

Biotransformação

Os FAEs atuam no sistema nervoso central e, em geral, são altamente solúveis em lipídeos, pois precisam atravessar a barreira hematoencefálica para exercer sua ação. FAEs devem ser encarados como xenobióticos, ou seja, substâncias estranhas ao organismo. A eliminação de xenobióticos é feita por depuração renal sob a forma inalterada ou por metabolismo hepático seguido da depuração renal de seus metabólitos. Pelo fato de se tratar de substâncias altamente lipossolúveis, a maioria dos FAEs não pode ser eliminada pelos rins sob forma inalterada, pois se difundem de volta ao plasma em sua passagem pelos túbulos renais. Torna-se necessária, então, a conversão, pelo fígado, em metabólitos solúveis em água para possibilitar a excreção urinária, ou seja, essas moléculas, caracteristicamente apolares, precisam ser transformadas em compostos polares, pois só assim poderão ser excretadas pelos túbulos renais. O órgão que fará a transformação de uma substância apolar em uma polar é o fígado. O sistema enzimático hepático compreende dois subsistemas: um constituído por enzimas localizadas no retículo

endoplasmático, chamado sistema microsomal, responsável pela maioria das reações de metabolização, e outro não microsomal, no citoplasma e nas organelas celulares. Esse processo denomina-se biotransformação⁶.

Diferentes etapas da biotransformação – Reações de fase I: oxidação e sua importância na formação de arenos óxidos; redução; hidrólise – Reação de fase II: conjugação

Os sistemas envolvidos na biotransformação de várias substâncias localizam-se, principalmente, no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, embora estejam também presentes em outros órgãos, como rins, pulmões, epitélio gastrointestinal e pele. Fragmentos dessa rede são isolados por centrifugação dos homogenatos hepáticos na fração denominada microsomas. A lipossolubilidade dos FAEs é uma das exigências para poder penetrar nos microsomas hepáticos, nos quais a maioria deles é metabolizada. Vários FAEs são metabolizados no sistema microsomal hepático (citocromo P450, assim chamado por apresentar absorção máxima de luz na faixa de 450 nm), que possui grande número de enzimas. O termo cito-

cromo P450 refere-se a uma família de proteínas heme, semelhantes à hemoglobina, presente em todos os tipos celulares, com exceção das hemácias e das células musculares, que promovem oxidação de moléculas. Nesse sistema, todas as substâncias (endógenas, como esteroides e ácidos graxos, ou exógenas, como medicamentos e aditivos alimentares) serão metabolizadas por enzimas específicas. Há quatro tipos principais de vias metabólicas: oxidação, redução, hidrólise e conjugação. As três primeiras, que precedem a conjugação, são conhecidas coletivamente como reações de fase I e consistem na introdução de uma molécula do fármaco de grupos - OH, - COOH e - NH₂ visando à formação de metabólitos mais polares. A última etapa, ou seja, a conjugação, compreende a união da molécula do fármaco com substratos endógenos, como o ácido glicurônico, o ácido acético ou o sulfato inorgânico (reações de fase II) visando à formação de conjugados solúveis em água e facilmente excretados pela bile ou rins. Contudo, vários metabólitos desempenham atividade farmacológica e podem promover efeitos semelhantes ou diferentes daqueles observados com a molécula-mãe e ser responsáveis por importantes efeitos que se seguem à administração do medicamento^{1,3,7}. No metabolismo de compostos aromáticos, como PHT, PB e CBZ, ocorre a formação de metabólitos intermediários chamados arenos óxidos, substâncias capazes de se ligar covalentemente a proteínas e ácidos nucleicos. Essa interação é responsável por reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade e, muito raramente, carcinogênese determinadas por compostos aromáticos.

Arenos óxidos e “síndrome da hipersensibilidade a anticonvulsivantes” e malformações fetais

Como mostra a figura 5, o processo de desintoxicação dos arenos óxidos é realizado pela

enzima epóxido-hidrolase, cujos níveis são determinados geneticamente⁸. De um lado, níveis baixos dessa enzima poderão ocasionar acúmulo de arenos, os quais se ligam a macromoléculas, desencadeando respostas imunológicas e reações de hipersensibilidade verificadas nos órgãos que possuem o sistema P450, como fígado, rins e pele. Anunciada por febre, em geral duas a três semanas após a introdução do fármaco, e seguida, em um a dois dias, por *rash* cutâneo e linfadenopatia, a reação de hipersensibilidade a FAEs pode cursar com o envolvimento de órgãos internos, como hepatite, nefrite e anormalidades hematológicas, como eosinofilia e linfocitose atípica. Por outro lado, há indícios de níveis baixos de epóxido-hidrolase no líquido amniótico de mães que tiveram filhos com a síndrome fetal da PHT. Epóxidos não metabolizados se ligariam a ácidos nucleicos embrionários ou fetais, podendo ser responsabilizados pelas malformações verificadas com alguns FAEs. No entanto, outros fatores, além da dificuldade de detoxificação de compostos aromáticos pela epóxido-hidrolase, como reativação do vírus do herpes tipo 6 e predisposição étnica com alguns subtipos de antígenos leucocitários humanos, podem estar envolvidos nas reações de hipersensibilidade a medicamentos.

Implicação prática

Em 12 de dezembro de 2007, a Food and Drug Administration alertou para a possibilidade de reações cutâneas graves e até mesmo fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, que podem ser causadas pela CBZ, as quais são significativamente mais comuns em pacientes com o subtipo HLA-B*1502 do antígeno leucocitário humano. Esse alelo ocorre quase exclusivamente em chineses Han e asiáticos e seria um marcador para essas reações de hipersensibilidade graves. Diante desse risco, essa população deveria ser submetida à avaliação genética para tal subtipo antes de ingerir CBZ⁹.

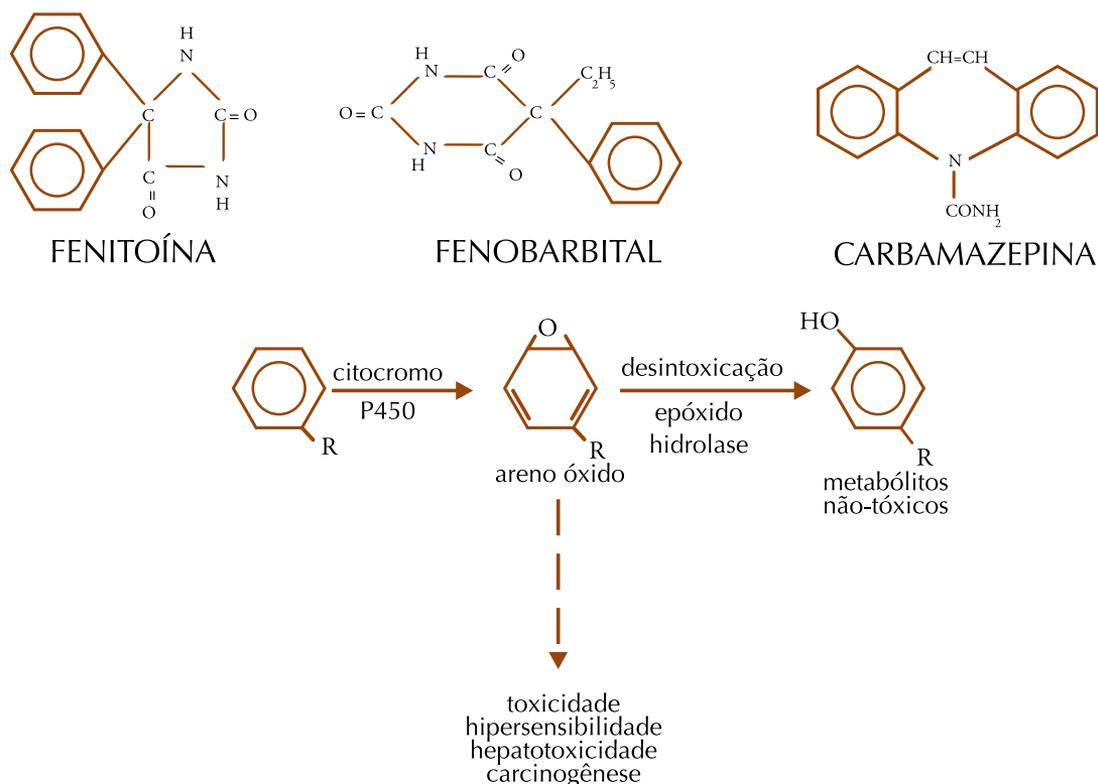


Figura 5. Estrutura química da fenitoína, fenobarbital e carbamazepina, mostrando a via de formação dos arenos óxidos e a desintoxicação sob a influência da enzima epóxido-hidrolase⁸.

Importância dos fatores genéticos no metabolismo dos fármacos antiepilépticos

O sistema microsomal P450 apresenta uma série de enzimas denominadas oxidases de função mista, referidas como CYP (de CY, citocromo, e P, a primeira letra de P450), seguidas do algarismo arábico da família específica, de uma letra maiúscula que especifica sua subfamília e de um segundo algarismo arábico designando a forma individual de P450 (por exemplo, CYP2C9). Tais enzimas variam de indivíduo para indivíduo e são sujeitas a importantes diferenças entre os sexos e as etnias. Dentre esses sistemas enzimáticos, encontra-se, por exemplo, o CYP3A4, em que são metabolizadas fármacos como CBZ e etossuximida (ESM), BZDs, bloqueadores de canais de cálcio

e hormônios, como cortisol e estradiol. A PHT é metabolizada pelo CYP2C9 e, parcialmente, pelo CYP2C19. A maioria dos antidepressivos e antipsicóticos é metabolizada pelo CYP2D6. Várias formas do citocromo P450 surgiram de eventos que ocorreram nos últimos 5 a 50 milhões de anos, influenciados por fatores ambientais e hábitos alimentares. Diferentes indivíduos podem apresentar taxas diversas de metabolismo de um medicamento particular em decorrência das características genéticas de seus citocromos. Esses polimorfismos genéticos, presentes em pequena porcentagem da população, tornam alguns indivíduos incapazes de metabolizar um fármaco de forma adequada, o que eleva seus níveis no sangue e a toxicidade dose-dependente se a forma

não metabolizada do medicamento é farmacologicamente ativa. Cerca de 2% a 5% dos caucasianos e até 20% dos asiáticos apresentam metabolização inadequada pelo CYP2C19, enquanto 5% a 10% dos caucasianos e 1% dos asiáticos são maus metabolizadores pelo CYP2D6.

Implicação prática

Indivíduos com metabolização inadequada pelo CYP2C9 podem apresentar intoxicação mesmo com doses habituais de PHT

Indução enzimática

FAEs, como outros xenobióticos, podem apresentar indução metabólica do sistema P450, fenômeno que visa a facilitar sua excreção. Esta é uma resposta adaptativa do retículo endoplasmático liso que possibilita ao fígado desintoxicar não só o FAE, mas também hormônios, substâncias carcinogênicas e inseticidas. Essa proliferação é estabelecida pelo retículo endoplasmático rugoso que, pela síntese de RNA, determina a codificação e o acúmulo da enzima apropriada. Na figura 6, verifica-se a extraordinária proliferação do retículo endoplasmático liso do hepatócito de um rato três dias após a administração de PB. A consequência prática dessa indução é que tanto substâncias exógenas (como outros medicamentos administrados concomitantemente) como endógenas (como vitaminas e

hormônios) poderão apresentar considerável indução metabólica e diminuição de seus níveis plasmáticos. O processo de indução enzimática requer a síntese de enzimas e se processará ao longo do tempo, se estabelecendo de forma gradual e dose-dependente. Também quando da retirada do indutor, o processo de perda da indução será gradativo.

Implicação prática

Pacientes tratados com PB e outros FAEs indutores como PHT e CBZ poderão apresentar raquitismo e osteoporose em decorrência da queda de seus níveis corpóreos de vitamina D. Da mesma forma, esses FAEs poderão induzir o metabolismo de hormônios presentes em contraceptivos hormonais, determinando sua ineficácia em prevenir a ovulação, resultando em gestações indesejadas.

Alguns FAEs, como a CBZ, induzem o próprio metabolismo, de tal forma que, por volta da terceira ou quarta semana de administração, há redução em seus níveis plasmáticos, podendo ocorrer crises. Esse é o fenômeno de autoindução metabólica que determina a cinética dependente do tempo verificada com a CBZ.

Implicação prática

Para controlar as crises, ao término do primeiro mês de tratamento, poderá ser necessário elevar a dosagem da CBZ em decorrência do fenômeno de autoindução metabólica.

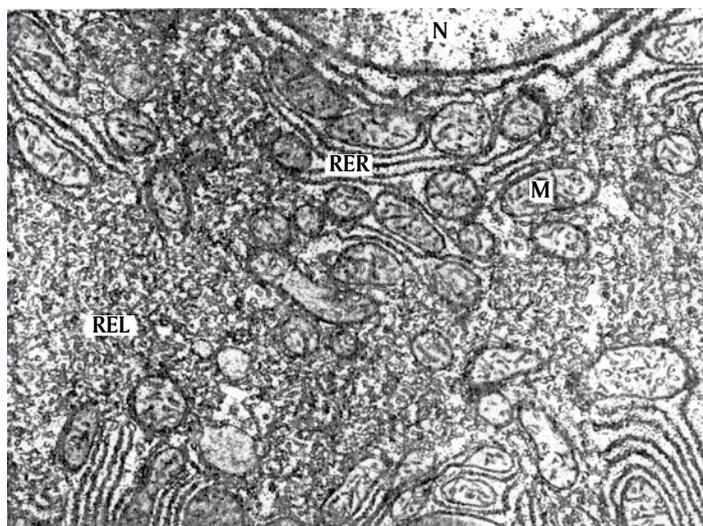


Figura 6. Hipertrofia do retículo endoplasmático liso (REL) de rato três dias após administração de fenobarbital. N: núcleo; M: mitocôndria; RER: retículo endoplasmático rugoso. ME ~x20.000.

Inibição enzimática

O sistema hepático de oxidases de função mista apresenta baixa especificidade por substratos e metaboliza vários fármacos. Alguns deles ligam-se fortemente às enzimas desse sistema, inibindo-as, enquanto outros podem saturá-las quando se administram dois ou mais medicamentos que utilizam a mesma via metabólica. FAEs podem promover auto ou heteroinibição da biotransformação. O processo de inibição começa tão logo o fármaco inibidor alcança concentrações suficientes e, em geral, já está bem estabelecido 24 horas após sua introdução.

Farmacocinéticas linear e não linear

Na maioria das circunstâncias, os FAEs são metabolizados de acordo com a cinética enzimática de primeira ordem, ou seja, a velocidade do metabolismo é proporcional à concentração plasmática do fármaco⁴. Consequentemente, existe uma relação linear entre a dose e a concentração sérica do medicamento. Há algumas situações em que a enzima responsável pela metabolização desses fármacos torna-se saturada após certa concentração, de tal forma que o metabolismo não

umenta proporcionalmente ao incremento da dose. Esta constitui a cinética de ordem zero, na qual acréscimos mínimos da dose poderão promover elevação da meia-vida e níveis séricos muito superiores aos esperados. A figura 7 mostra os gráficos dos níveis séricos do fármaco em função da dose conforme as cinéticas de primeira ordem e de ordem zero.

Implicação prática

A PHT é um FAE que apresenta cinética de ordem zero. Dependendo de características individuais, a partir de uma certa dose, poderão ocorrer aumentos exponenciais em seus níveis séricos, resultando em intoxicação.

Tolerância

Com a administração repetida dos FAEs, verificam-se dois tipos de tolerância: aos efeitos adversos e à eficácia e/ou potência de um fármaco. Ambos podem decorrer do desenvolvimento de tolerância metabólica ou funcional¹⁰. A tolerância metabólica caracteriza-se pelo aumento na taxa de inativação metabólica, ocorrendo principalmente no sistema microsomal hepático, ou seja, seu resultado final é a redução “periférica” da biodis-

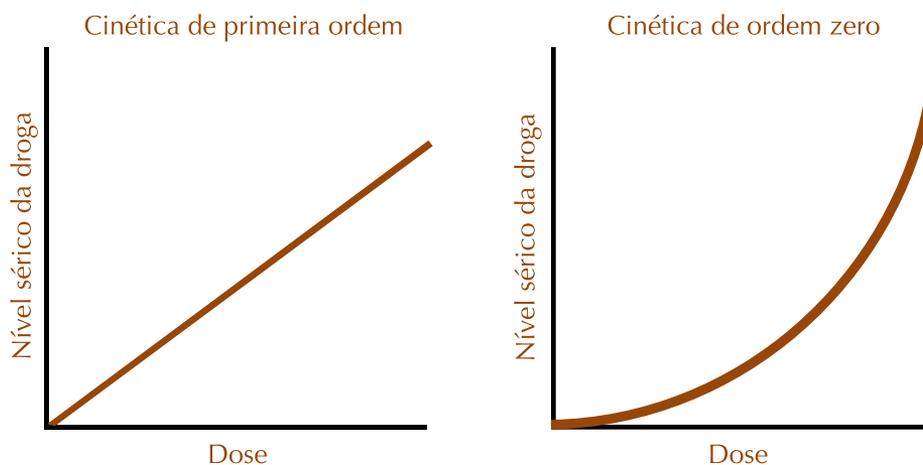


Figura 7. Na cinética de primeira ordem, o nível sérico do fármaco aumenta proporcionalmente com a dose. Na cinética de ordem zero, em decorrência da saturação enzimática envolvida na metabolização do medicamento, seus níveis séricos elevam-se exponencialmente com o aumento da dose. Após certo ponto, acréscimos muito pequenos na dose resultarão em grandes alterações no nível sérico.

ponibilidade, com diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco, o que ocasiona uma queda aparente na eficácia e/ou potência desta. A tolerância funcional decorre da diminuição ou da perda da resposta ao nível dos receptores, implicando diminuição verdadeira da potência e/ou eficácia do fármaco. Entre outros motivos, pode ser consequência dos seguintes mecanismos: *down-regulation* de receptores (ou seja, a exposição prolongada a um fármaco pode reduzir o número de locais de ligação na membrana neuronal sem alterar a afinidade por eles); diminuição da capacidade de ligação ou de competição pelos locais de ligação nos receptores pelos metabólitos do fármaco. Um exemplo de tolerância funcional foi documentado por Butler et al.¹¹, ao verificarem que um grupo de indivíduos que experimentaram sedação logo após a administração de PB teve redução considerável desse sintoma duas semanas mais tarde, a despeito de níveis sanguíneos cinco vezes maiores do fármaco administrado. De um lado, a tolerância à CBZ é explicada, em parte, pela autoindução do sistema microsomal hepático, que ocasiona depuração mais rápida com diminuição das concentrações séricas em poucas semanas após a introdução desse fármaco (tolerância metabólica), por outro lado, com esse medicamento, verifica-se que os efeitos adversos são significativamente menos importantes após algumas semanas da terapia do que os verificados com níveis sanguíneos similares logo após sua introdução (tolerância funcional). Infelizmente, o desenvolvimento de tolerância funcional aos efeitos antiepilépticos em dias, meses ou até anos é bem estabelecido com BZDs, VPA, acetazolamida e vigabatrina (VGB). Estudos animais sugerem desenvolvimento de tolerância com PHT e barbitúricos.

Implicação prática

A forma ideal de administrar um FAE é por meio de acréscimos pequenos da dosagem para permitir o desenvolvimento de tolerância aos efeitos adversos, facilitando a adesão do paciente à terapêutica.

Toxicidade

Os efeitos tóxicos dos fármacos no tratamento da epilepsia podem ocorrer como resultado de um efeito conhecido (e desejável) desses agentes, afetando outras partes do corpo, particularmente as do sistema nervoso. Esses efeitos são previsíveis e intimamente relacionados aos níveis plasmáticos. Efeitos idiossincrásicos são efeitos não usuais, de qualquer intensidade, que podem ou não se relacionar à dose e ocorrem apenas em uma pequena porcentagem dos indivíduos. Como exemplos, há hiperplasia gengival associada à PHT, hepatotoxicidade com VPA, confusão e psicose com VGB e síndrome de Stevens-Johnson com lamotrigina (LTG). Algumas vezes, esses efeitos se associam à dose ou à titulação rápida do fármaco no início da terapêutica, como *rash* cutâneo observado com CBZ e LTG.

Implicação prática

Acréscimos pequenos e lentamente progressivos nas dosagens de PB, PHT, CBZ e LTG, quando da introdução desses FAEs, podem evitar o surgimento de *rash* cutâneo.

Metabolismo dos fármacos antiepilépticos ao longo da vida

Absorção

Em neonatos, a absorção dos medicamentos pelo trato gastrointestinal é lenta e imprevisível, particularmente para compostos relativamente insolúveis, com PHT e CBZ. Esse fato pode decorrer da falta de produção de ácido pelo estômago. O pH gástrico é neutro nos primeiros 10 a 50 dias de vida, caindo para valores semelhantes aos observados em adultos ao redor de dois anos de idade. O esvaziamento gástrico é lento e errático durante os seis a oito primeiros meses de vida. O desenvolvimento dos processos absorptivos amadurece rapidamente, de tal forma que a biodisponibilidade oral dos FAEs em lactentes e crianças frequentemente é maior que a de adultos.

Ligação proteica

Neonatos, especialmente prematuros, apresentam acentuada redução na ligação proteica devido à persistência da albumina fetal (que apresenta menor capacidade de ligação), menor quantidade de proteínas plasmáticas e competição pela ligação em decorrência dos níveis elevados de bilirrubinas e ácidos graxos livres.

Biotransformação e eliminação

Em neonatos, o sistema enzimático hepático é imaturo, particularmente em prematuros, promovendo eliminação lenta dos FAEs. Esse sistema apresenta amadurecimento rápido logo após o nascimento. Lactentes, comparados a adultos, são considerados metabolizadores rápidos, apresentando velocidade de metabolização de duas a seis vezes maior que a de adultos. Com o crescimento, o metabolismo dos fármacos diminui e sua velocidade se reduz de tal forma que aos seis anos de idade é igual a duas vezes à do adulto, equiparando-se à última ao redor da adolescência. Quanto à depuração renal, que é mais lenta nos primeiros meses de vida em decorrência da imaturidade, equipara-se à de adultos entre seis e dez meses de idade.

Implicação prática

Em crianças, é difícil individualizar a dose de FAEs. Em comparação com adultos, são necessárias doses mais elevadas em relação ao peso. Com exceção do período neonatal, o encurtamento das meias-vidas de eliminação exige administrações mais frequentes para manter os níveis plasmáticos estáveis e, finalmente, a monitoração dos níveis plasmáticos é mais importante nessa faixa etária.

Já a depuração de fármacos em idosos é menor que em adultos de meia-idade, sendo recomendável que o tratamento seja iniciado em doses mais baixas até que possam ser verificados a resposta clínica e os níveis estáveis.

Níveis séricos - Conceito de faixa terapêutica

A concentração sérica de um FAE é a quantidade do fármaco (por peso) dissolvida em uma unidade de volume do soro. O liquor é um ultrafiltrado plasmático com baixa concentração de proteínas (e, portanto, com pouca ligação de fármacos a proteínas). As concentrações líquóricas de PHT, PB, primidona, CBZ e ESM são usualmente idênticas às concentrações livres desses fármacos no soro. Concentrações semelhantes aplicam-se à saliva e às lágrimas, onde poderiam ser aferidas concentrações do fármaco livre semelhantes às do soro. A maioria dos laboratórios, por dificuldades técnicas, dosa apenas a quantidade total do fármaco, ou seja, a concentração total das moléculas ligadas e das livres¹².

Em 2008, uma Subcomissão da International League Against Epilepsy (ILAE) elaborou um guia para monitoração dos níveis terapêuticos (MNT)¹³. Nele, enfatizou-se que as faixas de referência, usadas pelos laboratórios e na prática clínica, não são sinônimos de faixas terapêuticas. A faixa de referência de um FAE é uma padronização estatística da concentração do FAE extraída de estudos populacionais e indica os níveis plasmáticos nos quais a maioria dos pacientes alcança o controle das crises epiléticas. O nível inferior dessa faixa de referência é o limite abaixo do qual é improvável que ocorra resposta terapêutica, enquanto o limite superior é aquele acima do qual provavelmente ocorrerá toxicidade. As concentrações plasmáticas situadas entre esses dois limites não devem ser referidas como normais, pois a concentração normal de um fármaco em um organismo é zero¹².

Definição

Faixa de referência: é a faixa de concentração do fármaco na qual a maioria dos pacientes alcança o efeito terapêutico desejado sem efeitos adversos.

A faixa de referência pode ser útil para guiar a terapêutica em determinadas situações da prática clínica, mas a manutenção das doses de FAEs efetivas deve se basear em critérios clínicos, uma vez que a variabilidade entre os pacientes é considerável. Vários indivíduos podem alcançar benefícios terapêuticos com concentrações plasmáticas de FAEs fora dos limites da faixa de referência. Alguns não apresentam reações adversas mesmo quando os limites tóxicos são ultrapassados, enquanto outros podem apresentar sintomas de toxicidade até mesmo com níveis inferiores de suas concentrações plasmáticas ao longo do dia [denominadas níveis de vale em contraposição aos momentos de concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) do fármaco ao longo do dia - níveis de pico]. Assim sendo, as concentrações nos limites da faixa de referência não são necessariamente terapêuticas, efetivas ou ótimas e recomenda-se que esses adjetivos não sejam utilizados ao se reportar aos resultados das dosagens plasmáticas de um fármaco. A terminologia mais correta na interpretação dos números aferidos nelas deve ser: “O resultado situa-se dentro/acima/abaixo da faixa de referência”. Foi por tais razões que houve necessidade de introduzir outro conceito na MNT: o de faixa terapêutica.

Definição

Faixa terapêutica: é definida como a faixa de concentração do fármaco associada à melhor resposta terapêutica para um determinado paciente, sendo, portanto, definida apenas em termos individuais.

Guia para a prática clínica

O nível é considerado terapêutico quando o paciente tem as crises epiléticas controladas e não apresenta efeitos adversos, independentemente dos valores numéricos de sua MNT. A dose de um FAE deve ser considerada adequada se a crises permanecem controladas sem que ocorram efeitos adversos ou que estes, embora presentes, sejam discretos. A dose deve ser considerada elevada se há reações adversas intoleráveis, independentemente do controle das crises.

A MNT de FAEs é útil na prática clínica por permitir melhor controle das crises visando a minimizar efeitos adversos, desde que seja usada de forma seletiva e apropriada para resolver um problema farmacocinético ou farmacodinâmico específico de um determinado paciente.

Entre os FAEs tradicionais, PHT, PB e CBZ são os que mais provavelmente necessitarão de MNT. VPA se relaciona a numerosas peculiaridades e grande variabilidade. A utilidade da MNT para os FAEs mais novos tem sido questionada pelo fato de que há ampla variação das concentrações plasmáticas deles associada à eficácia clínica e à considerável superposição entre concentração-efeito e concentração-toxicidade. Esse conceito tem sido motivo de revisões, particularmente em mulheres, em decorrência do fato de que alguns dos novos FAEs, especialmente LTG, sofrem influência significativa de contraceptivos hormonais e da gestação. Por outro lado, FAEs indutores enzimáticos afetam significativamente os níveis plasmáticos de LTG e topiramato, por exemplo.

Trabalhos recentes da literatura enfatizam as possíveis faixas de referência para cada um dos novos FAEs.

No entanto, as evidências para a utilidade da MNT como um guia para melhorar a terapêutica clínica são escassas e têm sido motivo de significativas discussões.

Na prática clínica, a MNT é recomendada:

- para estabelecer as concentrações efetivas basais (faixa terapêutica) em pacientes que tenham alcançado estabilidade clínica visando a comparações futuras para avaliar possíveis causas de uma alteração na resposta terapêutica. Por exemplo, quando há recorrência das crises, na gravidez ou em pacientes em politerapia com FAEs ou outras medicações concomitantes;
- para avaliar as causas potenciais de falta ou perda de eficácia;

- para verificar as causas potenciais de toxicidade;
- para avaliar a adesão à terapêutica, particularmente em pacientes com crises não controladas ou recorrência inesperada de crises;
- para guiar o ajustamento da dosagem em situações associadas à variabilidade farmacocinética, como em crianças, idosos, pacientes com outras doenças ou que tenham sofrido a troca de formulações do fármaco utilizado. Enfim, em situações em que se antecipa uma alteração farmacocinética importante, como na gravidez ou quando a interação é esperada quando da introdução ou retirada de outro fármaco;
- para ajustar as doses de FAEs que apresentam farmacocinética dependente da dose, particularmente para PHT, molécula que apresenta cinética de ordem zero e falta de previsibilidade da relação dose-nível sérico.

A MNT é complicada quando o paciente faz uso de politerapia, pois é improvável que a faixa de referência seja a mesma de quando o FAE é ingerido isoladamente, em monoterapia ou em combinação com outros FAEs (politerapia). Por exemplo, a toxicidade da CBZ ou VPA aparece em concentrações plasmáticas mais elevadas quando esses FAEs são utilizados em monoterapia do que quando são administrados em combinação.

Para o National Institute of Clinical Excellence (NICE)¹⁴, um órgão independente que provê guias de recomendações na área da saúde no Reino Unido, as indicações para a MNT em epilepsia incluem:

- detecção de falta de adesão ao medicamento prescrito;
- suspeita de toxicidade;
- ajustamento da dose de PHT;
- avaliação de interações farmacocinéticas;
- condições clínicas específicas, como *status epilepticus*, gestação e insuficiência hepática ou renal.

Guia para a prática clínica

A repetição da MNT regular em pacientes que tiveram as crises controladas e não apresentam efeitos adversos apenas para ter certeza de que tudo está bem deve ser totalmente desencorajada. Os níveis de vale dos FAEs são importantes para aferir a eficácia, enquanto os níveis de pico, para avaliar a toxicidade. No tratamento com CBZ ou oxcarbazepina, a ocorrência de diplopia indica excesso do medicamento, independentemente dos níveis aferidos na MNT.

Momento para a coleta das amostras

O momento da coleta das amostras e uma história meticulosa da distribuição das doses são imperativos para utilizar MNT na prática clínica.

A coleta deve ser realizada após o fármaco ter atingido seus níveis estáveis, os quais são alcançados quatro a cinco meias-vidas após o início do tratamento ou a alteração na dosagem (Figura 8). Os valores das meias-vidas e outros parâmetros farmacocinéticos dos FAEs podem ser encontrados no artigo da ILAE¹³.

A falta de adesão de um paciente em um período de três a quatro meias-vidas antes da coleta de sangue pode afetar significativamente a concentração plasmática e causar interpretação errônea dos resultados. A concentração plasmática pode ser subestimada quando a amostra de sangue é colhida antes que a concentração plasmática estável do fármaco seja alcançada. Ao contrário, pode ser superestimada quando a amostra sanguínea é colhida antes que a autoindução se processe para FAEs que apresentam esse problema farmacocinético, como é o caso da CBZ.

Para FAEs de meias-vidas longas (como ESM, PB, PHT), o momento da coleta não é importante, pois as flutuações plasmáticas desses fármacos são pouco importantes ao longo das 24 horas do dia e as amostras podem ser colhidas a qualquer momento.

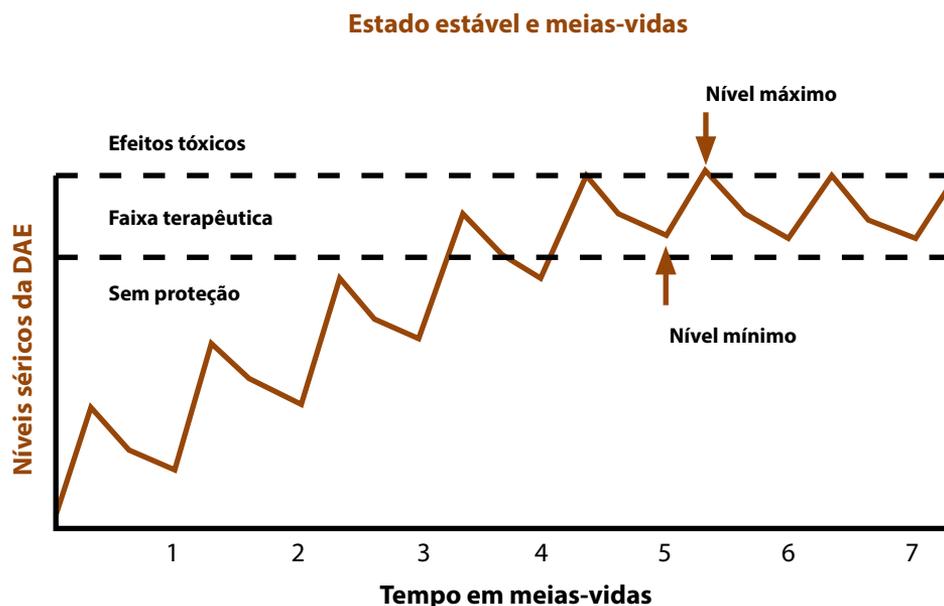


Figura 8. Níveis de pico (nível máximo) e de vale (nível mínimo) após a estabilização dos níveis sanguíneos, que ocorre após quatro a cinco meias-vidas. A aferição de níveis plasmáticos deve ser realizada após o estabelecimento de níveis estáveis, os quais são variáveis, dependendo da meia-vida de cada fármaco⁴.

Para FAEs de meias-vidas curtas (como CBZ, lamotrigina, topiramato, VPA, gabapentina, levotiracetam e pregabalina), é importante padronizar o tempo de coleta da amostra em relação à dose. Para esses FAEs, recomenda-se que as amostras sanguíneas sejam obtidas antes da primeira dose, quando a concentração sanguínea se encontra em seu limite inferior (nível de vale), sendo importante para avaliar ineficácia. Por outro lado, podem ainda ser colhidas no tempo em que o fármaco atinge a concentração máxima (nível de pico), sendo útil para avaliar a toxicidade.

Guia para a prática clínica

Não há nenhuma indicação para realizar MNT antes de quatro a cinco meias-vidas terem transcorrido desde o início do tratamento ou de uma alteração na dosagem. A MNT é útil para avaliar a ineficácia quando a concentração plasmática é obtida em seu nível de vale (antes da dose seguinte). A MNT é útil para avaliar a toxicidade quando a concentração plasmática é obtida em seu nível de pico.

Fármaco antiepilético ideal

Os dados farmacocinéticos anteriormente citados permitem delinear o perfil ideal do fármaco utilizado para o controle das crises epiléticas:

- Agente seguro.
- Biodisponibilidade satisfatória.
- Absorção enteral lenta ou existência de formulação de liberação prolongada.
- Meia-vida longa para facilitar a adesão à terapêutica.
- Cinética linear.
- Pequena ligação a proteínas plasmáticas.
- Ausência de indução e de inibição enzimáticas.
- Ausência de metabólitos ativos e/ou tóxicos.
- Excreção renal como fármaco inalterado.

Referências bibliográficas

1. Bourgeois BFD. Pharmacokinetics of anticonvulsants. In: Lüders HO (ed.). Epileptology: comprehensive review and practical exercises. Cambridge, 1998. p. 199-230.

2. Storpirtis S. Princípios de biodisponibilidade, bioequivalência, equivalência farmacêutica e terapêutica dos medicamentos. In: Guilhoto LMFF, Storpirtis S (eds.). O impacto da diversificação de drogas antiepilépticas na prática clínica. São Paulo: Casa Leitura Médica, 2010. p. 16-43.
3. Perucca E. Pharmacokinetics. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1131-53.
4. Engel Jr J. General principles of treatment. In: Engel Jr J (ed.). *Seizures and epilepsy*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2013. p. 493-540.
5. Shorvon S. Pharmacokinetic principles of antiepileptic drug treatment. In: Shorvon S (ed.). *Handbook of epilepsy treatment*. 3. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. p. 147-57.
6. Perucca E, Richens IA. Biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 31-50.
7. Levy RH, Thunel KE, Unadkat JD. Drug absorption, distribution and elimination. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 13-30.
8. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82:1826-32.
9. FDA alert. Information for Healthcare Professionals: dangerous or even fatal skin reactions - Carbamazepine (marketed as carbatrol, equetro, tegretol, and generics). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-drugsafetyinformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>.
10. Frey HH, Fröscher W, Koella WP, et al. Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. New York, Raven Press, 1986.
11. Butler TC, Mahaffee C, Waddell WJ. Phenobarbital: studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules. *J Pharmacol Exp Ther*. 1954;111(4):425-35.
12. Panayiotopoulos CP. Anti-epileptic drug prophylactic treatment. In: Panayiotopoulos CP (ed.). *Principles of therapy in the epilepsies*. London: Springer-Verlag, 2011. p. 30-5.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommittee on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239-76.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2004.

3

Evolução da terapêutica medicamentosa das epilepsias

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Historicamente, os fármacos antiepiléticos (FAEs) podem ser classificados em três gerações (Figura 1). A primeira geração compreende aqueles comercializados entre 1857 e 1958

e inclui o brometo de potássio, o fenobarbital e várias moléculas derivadas da estrutura dos barbitúricos, como a fenitoína, a primidona, a trimetadiona e a etossuximida. A segunda ge-

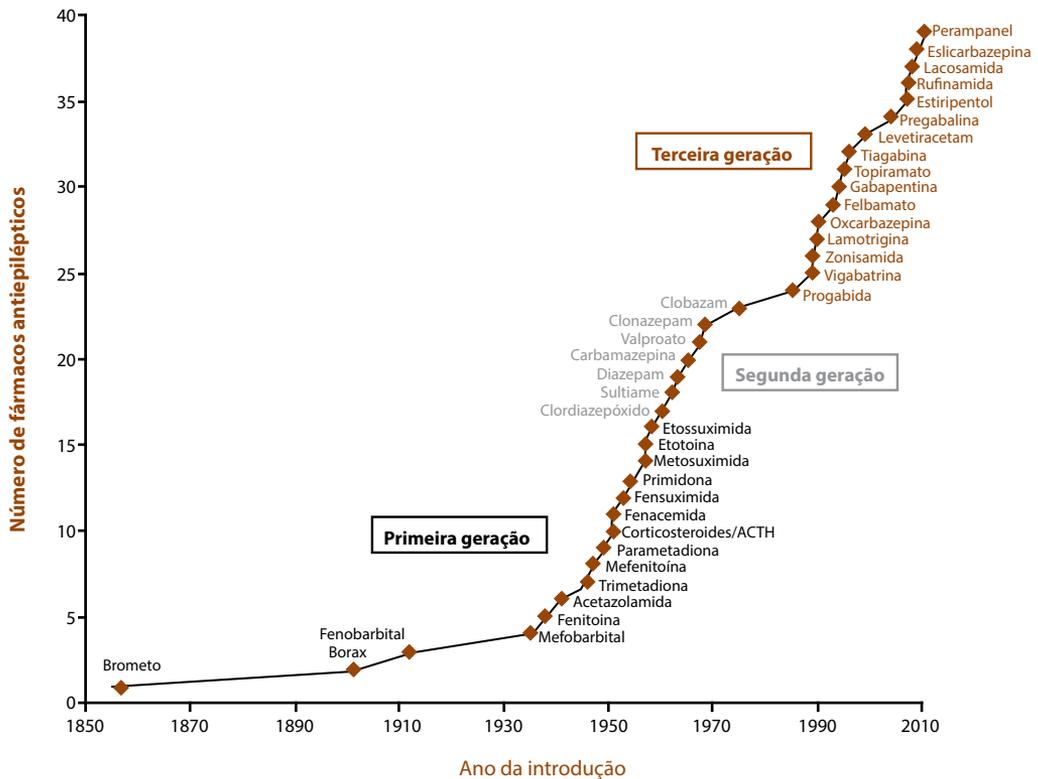


Figura 1. Introdução de fármacos antiepiléticos no mercado de 1853 a 2012 (modificado a partir da referência 1).

ração inclui fármacos como a carbamazepina, o valproato e os benzodiazepínicos, introduzidos entre 1960 e 1975, quimicamente diferentes dos barbitúricos. Apenas após 1980, passaram a ser comercializados compostos da terceira geração, constituída por fármacos descobertos pelo “desenvolvimento racional”, como a progabida, a gabapentina, a vigabatrina e a tiagabina, bem como por outras ainda descobertas de forma acidental, como a lamotrigina e o topiramato. Neste momento, testemunha-se o desenvolvimento de FAEs de quarta geração¹.

Em 1857, dois milênios após inúmeras tentativas terapêuticas infrutíferas para tratar as crises epiléticas, Sir Charles Locock, um obstetra inglês, introduziu o brometo de potássio como medicação eficaz para controlar epilepsia histérica em 14 de 15 mulheres com crises catameniais² (Figura 2). Uma crendice popular àquele tempo era a de que epilepsia era uma manifestação de histeria e uma consequência da masturbação.



Figura 2. Charles Locock (1799-1875).

Parecia lógico prescrever sais de brometo de potássio e, mais tarde, uma solução contendo uma mistura de sais de brometo de sódio, potássio e antimônio em razão de suas propriedades sedativas e antiafrodisíacas. Brometo constituiu o único fármaco eficaz para o tratamento das epilepsias até 1912, quando Alfred Hauptmann, explorando as propriedades sedativas do fenobarbital, observou diminuição na frequência das crises epiléticas em pacientes que faziam uso de brometo³ (Figura 3). No final da década de 1910, fenobarbital havia se tornado o tratamento de escolha para as epilepsias e, assim, permaneceu até o final da década de 1930, quando Merritt e Putnam, ao descreverem o modelo do eletrochoque em gatos, iniciaram uma pesquisa ativa na busca de fármacos mais eficazes e mais bem tolerados, descobrindo a eficácia da fenitoína, molécula desprovida de efeitos sedativos que havia sido sintetizada em 1908 e permaneceu abandonada até o final da década de 1930, em uma época em que se acreditava que todo FAE deveria necessariamente possuir propriedades sedativas⁴ (Figura 4). Putnam e Merritt, com o sucesso de seu modelo, fizeram mais do que simplesmente descobrir a fenitoína. Eles mostraram que um procedimento laboratorial poderia ser utilizado como um modelo para epilepsia e testagem de moléculas e um fármaco efetivo no controle das crises epiléticas não necessitava apresentar efeitos sedativos. O sucesso desse empreendimento, inaugurando a investigação neurofisiológica das epilepsias e estabelecendo o elo entre a indústria farmacêutica e a pesquisa experimental, abriu caminho para o desenvolvimento de outros FAEs (Figura 5).

A dieta cetogênica, embora já conhecida pelos médicos no tempo de Hipócrates e referida na Bíblia como efetiva para o controle das crises (por meio de jejum e orações), floresceu na década de 1920 como uma opção terapêutica que, ainda em nossos dias, tem sido explorada como alternativa ao tratamento com FAEs⁵.

27. August 1912.

MÜNCHENER MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT.

1907

In diese Gruppe möchte ich auch jene Individuen einbeziehen, die teils durch ihren Beruf (Kesselschmiede, Schlosser etc.), teils durch überstandene Noxen (Trauma, Typhus etc.) Veränderungen ihres nervösen Cochlearapparates zeigen.

C. Otosklerose.

Ob die Veränderungen des Gehörorganes, die man als Otosklerose bezeichnet, in das Mittelohr oder in das innere Ohr oder in beide zu lokalisieren sind, ist eine Frage, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll. Es ist aber ausser Zweifel, dass die nervösen Elemente des Ohres in einer Reihe von Fällen sicher in den pathologischen Prozess einbezogen sind.

Ausserdem spricht das familiäre Auftreten und die Heredität dieser Erkrankung dafür, dass es sich bei solchen Individuen um ein a priori nicht normales, und zwar minderwertiges Gehörorgan handelt, das eine geringere Widerstandsfähigkeit besitzt.

Dieses Faktum allein genügt schon, um bei solchen Individuen die Salvarsanbehandlung zu unterlassen. Bei 2 Fällen von Otosklerose, die ich erst nach der Injektion zur Untersuchung zugewiesen bekam, hatte nach Angabe der Patienten die Schwerhörigkeit seit der Salvarsanbehandlung bedeutend und rapid zugenommen. Beide Kranken behaupteten, vorher normal gehört zu haben. In beiden Fällen fand ich bei voll-

beiden Ohren auf, die seither unverändert blieb. Auch Leichter hat aus der Wiener Poliklinik einen derartigen Patienten demonstriert.

Ob auf Grund der vorliegenden Beobachtungen bei Lues hereditaria Salvarsan injiziert werden soll, muss eine noch offene Frage bleiben. Denn einerseits sind bedeutende Besserungen, andererseits ebenso bedeutende Verschlechterungen in der Funktionstüchtigkeit des Ohres sichergestellt.

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Freiburg i. B. (Geheimrat Hoch).

Luminal bei Epilepsie.

Von Dr. Alfred Hauptmann, Assistent der Klinik.

Im Laufe der letzten Wochen ist eine grosse Anzahl von Mitteilungen über die Ergebnisse, welche mit einem neuen Schlafmittel „Luminal“ (Farbwerke Fr. Bayer & Co.) erzielt worden sind, erschienen, die insgesamt seine hervorragende Brauchbarkeit als Schlafmittel, Sedativum und Hypnotikum hervorheben, zumal es in Form des löslichen Natriumsalzes auch eine subkutane Anwendung gestattet. Eine ausführliche Mitteilung unserer diesbezüglichen Mitteilungen würde nichts wesentlich Abweichendes ergeben.

Auch wir fanden, dass es in Dosen von 0,2 bis 0,3 g...

Figura 3. Publicação de 1912 do uso do luminal em epilepsia por Dr. Alfred Hauptmann (1881-1948).

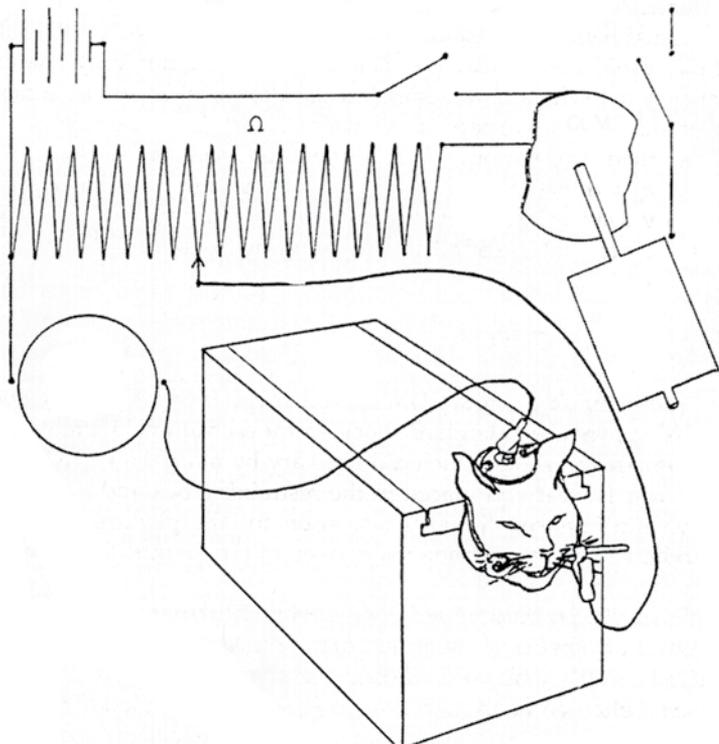


Figura 4. Circuito empregado por Putnam e Merritt que permitia que uma corrente interrompida de amperagem predeterminada fosse aplicada na cabeça do animal e a determinação do limiar para convulsões.



Figura 5. Tracy Putnam (1894-1975) e H. Houston Merritt (1902-1978), cujos estudos marcaram o final do empirismo na descoberta de fármacos antiepilépticos.

Na década que seguiu a descoberta da fenitoína, Goodman et al. iniciaram vários estudos sobre a fisiologia das crises em animais e seres humanos e conseguiram uma bateria de testes para investigar compostos quanto à sua atividade antiepiléptica, particularmente os testes do eletrochoque máximo (ECM) e o do pentilenotetrazol (PTZ)⁶. No teste do ECM, um choque de corrente alterna de 60 Hz e 50 mA (em camundongos) ou 150 mA (em ratos) é administrado por eletrodos corneanos por 0,2 segundo. O objetivo é verificar a eficácia de determinado agente em abolir a extensão tônica do membro posterior. Clinicamente, fármacos que apresentam essa propriedade são eficazes em prevenir crises parciais e tônico-clônicas generalizadas. No modelo do PTZ, uma dose convulsivante de PTZ (85 mg/kg em camundongos; 70 mg/kg em ratos) é injetada por via subcutânea. Os animais são observados por 30 minutos para verificação do espasmo clônico que persista por pelo menos 5 segundos. Ausência do componente clônico indica que a substância testada elevou o limiar crítico. Clinicamente, compostos que apresentam essa propriedade impedem crises de ausências. Embora vários outros modelos animais tenham sido testados, nenhum mostrou ser mais eficaz para prever a utilização clínica de FAEs do que esses dois modelos clássicos.

A trimetadiona, originalmente estudada como um analgésico, foi sintetizada em 1944, testada e introduzida por Richards e Everett nos laboratórios Abbott⁷ e clinicamente avaliada por Lennox em 1945⁸ (Figura 6), revelando um efeito seletivo sobre as crises induzidas por PTZ, indicativo de sua ação específica nos mecanismos geradores das crises de ausência⁷. Para tratar esse tipo específico de crises, foram subsequentemente desenvolvidos os compostos cíclicos metossuximida e fensuximida, sucedidos, em 1960, pelo último desses compostos, a etossuximida, fármaco menos tóxico e considerado, até o presente momento, uma opção de primeira linha para o controle das crises de ausência⁹ (Figura 7).

No início da década de 1950, a busca de análogos do medicamento psicotrópico clorpromazina culminou com a descoberta da carbamazepina, em Basileia, introduzida inicialmente no mercado suíço em 1963¹⁰. Nessa década foi ainda descoberta a ação antiepiléptica potente dos benzodiazepínicos, sendo a daqueles com estrutura 1-4, como o diazepam, mais importante por via endovenosa, enquanto a dos benzodiazepínicos 1-5, como o clobazam, seria mais marcante por via oral¹¹. Essas moléculas seriam fundamentais para o controle agudo das crises epiléticas subintrantes e do estado de mal epilético.

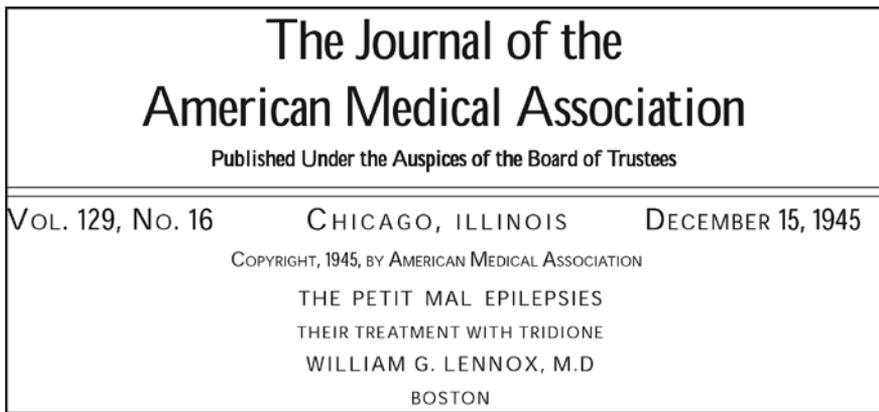


Figura 6. Artigo original de William G. Lennox sobre as epilepsias de pequeno mal e seu tratamento com tridiona.

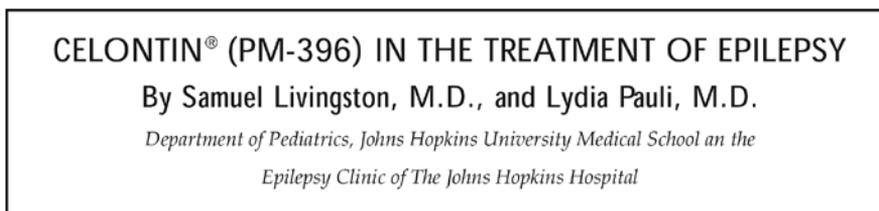


Figura 7. Artigo original de Livingston descrevendo o uso do Celontin® na epilepsia.

Sintetizado por Burton no final do século passado e utilizado como solvente de substâncias químicas orgânicas, o ácido valproico teve sua ação antiepiléptica descoberta nos laboratórios de Meunier, na França, no início da década de 1960¹². Em 1963, durante a preparação de uma série de compostos heterocíclicos que, em decorrência de sua baixa solubilidade, precisavam ser dissolvidos em vários solventes, entre os quais o ácido valproico, verificou-se que várias moléculas apresentavam propriedades anticonvulsivantes e que essa ação era dependente de solvente. Rapidamente, o ácido valproico revelou-se um fármaco muito eficaz para o controle das crises das epilepsias generalizadas idiopáticas e, algumas décadas mais tarde, também das epilepsias parciais, sendo reconhecido por seu amplo espectro de ação¹³.

As últimas décadas estão sendo marcadas pela busca de novas moléculas baseada no conheci-

mento dos possíveis mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nas crises epiléticas, ou seja, inicialmente a potencialização GABAérgica e, mais recentemente, a redução dos mecanismos de hiperexcitabilidade mediados por neurotransmissores excitatórios em uma série de diferentes tipos de receptores. No entanto, em razão do conhecimento ainda insuficiente dos mecanismos envolvidos nas epilepsias, constata-se que o desenvolvimento de novos FAEs se caracteriza ainda pela casualidade e empirismo.

Entre as moléculas novas, enquanto a vigabatrina, um análogo estrutural do GABA, foi desenvolvida especificamente como um inibidor irreversível da GABA-transaminase, enzima responsável pela degradação do GABA, alguns agentes, como a gabapentina, originalmente sintetizada como um composto GABA-mimético, atuam por mecanismos ainda não completamente elucidados.

Outros, como a lamotrigina, foram originalmente sintetizados como uma substância antifolato com base no preceito errôneo de que a eficácia antiepiléptica de alguns FAEs poderia ser dependente da inibição do ácido fólico e parece atuar em canais de sódio dependentes da variação de voltagem. Topiramato, uma molécula originalmente estudada no metabolismo de carboidratos e inicialmente testada em modelos animais de epilepsia pela presença do radical sulfamato, presente em inibidores da anidrase carbônica com propriedades antiepilépticas, parece apresentar múltiplos mecanismos de ação.

Na década de 1990 em estudos dos mecanismos de ação de moléculas derivadas da biotina, a combinação com alanina e depois com a serina deu origem ao composto harkoserida. Estas modificações foram processadas pelo americano Harold Kohn da Universidade de Houston ao observar a semelhança estrutural da molécula com fármacos que atuam no sistema nervoso central. Assim foi desenvolvida a lacosamida.

A busca de agentes com propriedades farmacocinéticas mais adequadas que as dos compostos originais, cujas propriedades antiepilépticas já eram previamente reconhecidas, culminou com o desenvolvimento das moléculas de fosfenitoína (a partir da fenitoína), oxcarbazepina (da carbamazepina), levetiracetam (do piracetam) e pregabalina (da gabapentina).

O último dos FAEs com novos mecanismos de ação comercializado foi o perampanel (modulador da neurotransmissão mediada por AMPA). Aguarda-se a aprovação do medicamento brivaracetam, o sucessor do levetiracetam (que se liga à proteína SV2A com afinidade vinte vezes maior e ainda a canais de sódio)¹⁴.

Referências bibliográficas

1. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4):657-78.
2. Locock C. Discussion of a paper by E. H. Sievking: meeting of the Royal Medical and Chirurgical Society of London. *Lancet*. 1857;1: 527.
3. Hauptmann A. Luminal bei epilepsie. *Munch Med Wochenschr*. 1912;59:1907-9.
4. Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. *Science*. 1937;85:525-6.
5. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Record*. 1921;99:1037.
6. Swinyard EA, Goodman LS. Introduction. In: Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP (eds.). *Antiepileptic drugs*. 1. ed. New York: Raven Press, 1972.
7. Richards RK, Everett GM. Analgesic and anticonvulsant properties of 3,5,5-trimethyloxazolinone-2,4-dione (Tridione). *Fed Proc*. 1944;3:39.
8. Lennox WG. The petit mal epilepsies: their treatment with Tridione. *JAMA*. 1945;129:1069-74.
9. Livingston S, Pauli L. Celontin in the treatment of epilepsy. *Paediatrics*. 1957;19:614-7.
10. Theobald W, Kunz HÁ. Zur Pharmakologie das Antiepilepticums 5, carbomyl-5H-dibenzo(bf) azepin. *Arzneimittelforschung*. 1963;13:122.
11. Gastaut H. Propriétés antiépiléptiques exceptionnelles et méconnues d'un anxiolytique de commerce: le clobazam. *Concours Med*. 1978;100: 3697-701.
12. Meunier H, Carraz G, Meunier V, et al. Propriétés pharmacodynamique de l'acide N-propylacetique. *Thérapie*. 1963;18:435-8.
13. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*. 1992;327:765-71.
14. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19(10):650-5.



Parte 2

O período empírico. Os fármacos antiepilépticos tradicionais

4. Fenobarbital. Um fármaco efetivo mais de um século após sua descoberta

Marilisa Mantovani Guerreiro

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

5. Fenitoína. Explorando a estrutura molecular dos barbitúricos

Carmen Lisa Jorge

6. Carbamazepina. O desenvolvimento a partir dos psicotrópicos

Jaderson Costa da Costa

7. Valproato. O amplo espectro de um solvente

Elza Márcia Targas Yacubian

8. Benzodiazepínicos. A importância no tratamento agudo das crises epiléticas

Patricia Braga

Alicia Bogacz

4

Fenobarbital

Um fármaco efetivo mais de um século após sua descoberta

Marilisa Mantovani Guerreiro

Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia Familiar da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

O fenobarbital (PB), um medicamento sedativo e hipnótico, foi introduzido em 1912, portanto há mais de um século (Figura 1).

Esse barbitúrico se revelou mais eficaz e menos tóxico que os brometos, o único fármaco antiepiléptico (FAE) então disponível, e rapidamente se tornou a medicação de escolha no tratamento das epilepsias. Diversos análogos do ácido barbitúrico foram sintetizados no início do século. Dentre esses, o mefobarbital se mostrou eficaz como antiepiléptico e passou a ser comercializado nos Estados Unidos em 1935.

O PB é provavelmente um dos FAEs mais receitados em todo o mundo. Sua popularidade está associada a basicamente três fatores: baixo custo, longa experiência clínica e boa segurança (especificamente em relação aos efeitos associa-

dos ao risco de morte). Seus mais de cem anos de uso clínico lhe conferem um grau inigualável de conhecimento e segurança sobre sua eficácia e tolerabilidade. Atualmente, não é o medicamento eleito para a maioria das crises epiléticas, exceto em recém-nascidos¹. Ainda hoje, entretanto, aceita-se o PB como uma alternativa no armamentário dos FAEs. Em termos comparativos, o PB disputa o mesmo nicho que a carbamazepina (CBZ), a fenitoína (PHT), a primidona (PRM) e o valproato (VPA). É incluído pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como medicamento essencial². Em plena era dos novos FAEs, há ainda um lugar para o PB no tratamento medicamentoso de muitas formas de manifestações epiléticas, sendo o tratamento farmacológico para epilepsia que apresenta o melhor custo-benefício³. Por esse motivo, tem sido amplamente utilizado em saúde pública, como em zonas rurais da China, onde tem mostrado benefícios sem maiores impactos negativos na cognição^{4,5}.

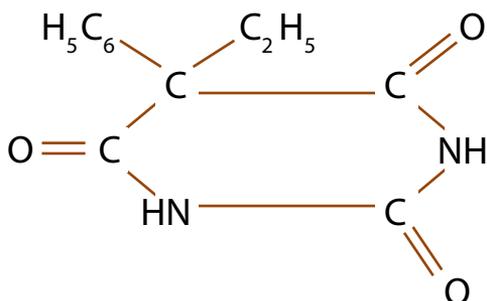


Figura 1. Estrutura química do fenobarbital.

Mecanismo de ação

Quimicamente, o PB é o ácido 5-etil-5-fenil-barbitúrico.

Parece aumentar a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA). Além disso, em modelos animais, protege contra crises induzidas por ele-

trochoque e, ao contrário de PHT, CBZ e PRM, contra crises induzidas por convulsivantes químicos, como pentilenotetrazol. Também eleva o limiar e diminui as pós-descargas eletroencefalográficas desencadeadas por estimulação elétrica. Assim, aumenta as correntes pós-sinápticas de receptores mediados pelo cloreto por prolongar a abertura dos canais de cloreto. Em nível pré-sináptico, o PB pode causar redução dos potenciais de ação dependentes de cálcio.

Dados farmacocinéticos

A forma sódica tem boa solubilidade em água e uma biodisponibilidade em apresentações orais de mais de 90%. Também é boa a biodisponibilidade por via intramuscular ou endovenosa.

Quando comparado com PHT e VPA, PB não mostra grande ligação às proteínas séricas (45%). Portanto, a fração livre é de 55%.

A eliminação é renal na forma não metabolizada (20% a 25% nos adultos). De 20% a 30% da dose é transformada em p-hidroxifenobarbital (um metabólito inativo) e 50% é conjugada a ácido glicurônico. A eliminação segue cinética de primeira ordem ou linear.

A meia-vida é dependente da idade. Em recém-nascidos, geralmente ocorre acima de 100 horas. Durante o período neonatal, a eliminação de PB é acelerada, com média de 63 horas durante o primeiro ano e 69 horas entre um e cinco anos. Em adultos, varia entre 80 e 100 horas. Não há evidência de autoindução de seu metabolismo⁶.

Os níveis plasmáticos terapêuticos efetivos variam de 15 a 40 µg/ml. O fármaco é administrado uma vez ao dia (em geral, à noite), em doses de 50 a 200 mg para adultos e 3 a 5 mg/kg/dia para crianças.

Interações medicamentosas

O PB é um indutor do metabolismo hepático, o que pode acelerar o metabolismo de outros medicamentos.

Em geral, os níveis de CBZ e VPA são reduzidos pela adição de PB. No caso da CBZ, a relação epóxido/CBZ pode ser incrementada com PB.

O efeito do PB no metabolismo da PHT pode causar tanto indução como inibição competitiva, levando a certo equilíbrio. Raramente, a modificação da dose de PHT é necessária.

Usualmente, PB diminui o nível sérico da lamotrigina (LTG) e do topiramato (TPM), não interferindo na vigabatrina (VGB). Quando adicionados ao PB, esses mesmos FAEs não interferem em seu nível sérico.

Clinicamente, a interação mais importante é a inibição da eliminação do PB provocada pelo VPA, necessitando, frequentemente, do reajuste da dose.

O PB pode induzir o metabolismo de muitos medicamentos, como teofilina, dicumarínicos, anticoncepcionais orais e antipsicóticos atípicos⁷. Daí a necessidade de uma dosagem mínima de 50 µg de estrogênicos.

FAEs novos, como lacosamida (LCM), também são muito afetados pelo uso concomitante de PB com redução significativa do nível sérico⁸. As principais interações medicamentosas do PB estão relacionadas na tabela 1.

Eficácia

É o fármaco de primeira escolha para crises no período neonatal.

No grande estudo de Mattson et al.⁹ sobre os hospitais de veteranos de guerra, em que foram comparados PHT, CBZ, PB e PRM, em 622 adultos com crises parciais e tônico-clônicas secundariamente generalizadas, os FAEs foram igualmente eficazes no controle das crises tônico-clônicas. O PB e a PRM tiveram menor porcentagem de controle nas crises parciais que a CBZ e a PHT. Apesar da eficácia semelhante, a incidência de efeitos adversos foi maior com o PB e a PRM. De maneira geral, o PB tem boa eficácia nas crises tônico-clônicas generalizadas e eficácia razoável nas crises focais e nas mioclônicas.

Tabela 1. Principais interações medicamentosas do fenobarbital

Ação aumentada por	Ação diminuída por	Aumenta a ação de	Diminui a ação de
Fármacos antiepilépticos			
Fenitoína	Fenitoína	Fenitoína	Fenitoína
Valproato			Valproato
			Carbamazepina
			Clonazepam
Outros fármacos			
Amitriptilina	Dicumarínicos		Alprenolol
Anti-histamínicos	Ácido fólico		Cloranfenicol
Corticoides	Fenilbutazona		Clorpromazina
Imipramina	Piridoxina		Dexametasona
Inibidores da monoaminoxidase			Digitoxina
Analgésicos			Isoniazida
Propoxifeno			Metoprolol
Tranquilizantes			Contraceptivos orais
			Propranolol
			Antidepressivos tricíclicos

O PB é um dos principais agentes para tratar o estado de mal epiléptico refratário a benzodiazepínico e PHT.

O PB está entre os FAEs mais eficazes no tratamento profilático das crises febris, quando se decide que este é necessário.

Nas epilepsias recém-diagnosticadas, a eficácia é semelhante entre o PB e os demais FAEs convencionais¹⁰.

Segundo a versão atualizada da revisão baseada em evidência da ILAE para epilepsias recém-diagnosticadas, o uso em crianças tem evidência classe III, semelhante a CBZ, LTG, PHT, TPM, VPA, VGB, clobazam e zonisamida¹¹.

Tolerabilidade

Em função do longo tempo de disponibilidade e da grande massa de pacientes expostos o PB desde 1912, é de se supor um conhecimento satisfató-

rio de seus efeitos adversos. Os principais efeitos adversos do PB estão listados na tabela 2.

Dentre os efeitos neurotóxicos, há sedação, alterações de comportamento (particularmente na infância, com reação paradoxal e hiperatividade), distúrbios de afetividade (particularmente depressão) e alteração da libido e potência sexual¹². Diga-se de passagem que esses efeitos adversos são comuns a vários FAEs.

No entanto, merece referência especial um aspecto relacionado ao uso do PB em crianças que se refere aos distúrbios comportamentais. Dentre as alterações de comportamento induzidas pelo PB em crianças, talvez a mais notável seja a hiperatividade.

Tanto ou mais importante que a indução de distúrbios comportamentais é o fenômeno correlato de déficit de aprendizagem. Nesse sentido, os dados disponíveis são unânimes em sugerir que o uso de PB em crianças com ou sem

Tabela 2. Principais efeitos adversos do fenobarbital

Relacionados à dose	Ataxia, fadiga, sedação, depressão, dificuldade de atenção e memória
Não relacionados à dose	<i>Rash</i> , distúrbio do tecido conjuntivo (contratura de Dupuytren – Figura 2), deficiência de folatos
Idiossincrásicos	Agranulocitose, dermatite alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, anemia aplástica, insuficiência hepática, trombocitopenia

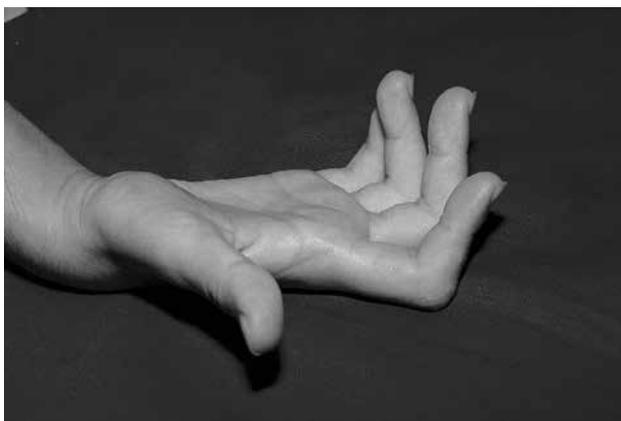


Figura 2. Contratura de Dupuytren em criança de 10 anos, após uso crônico de fenobarbital.

epilepsia (como profilático após crises febris) se associa a quocientes de inteligência (QI) mais baixos que em crianças não medicadas ou medicadas com outros FAEs¹³. De fato, enquanto crianças sem epilepsia ou crianças com epilepsia e medicadas com VPA apresentam um significativo ganho de QI durante o ensino de 1º-grau, crianças medicadas com PB ficam estacionadas ou até mesmo apresentam diminuição do QI. Uma revisão recente sobre os efeitos cognitivos do PB em crianças constatou dificuldade de atenção e memória¹⁴.

No aspecto bioquímico, há referência de alterações do metabolismo da vitamina D, levando a osteomalacia, raquitismo ou hiperparatireoidismo secundário com o uso crônico de PB, particularmente em países do norte da Europa.

Tratamento com PB se associou à redução dos níveis séricos de folatos e vitamina B12 e fator de risco para hiper-homocisteinemia¹⁵. Tratamento

com PB diminui os níveis de T4 livre durante o primeiro e o sexto mês de terapia e eleva os níveis de hormônio tireoestimulante aos seis e 12 meses¹⁶.

Teratogenicidade

O risco de malformações na população em geral é de 2% a 3%. O risco de malformações com os FAEs tradicionais é de 4% a 6%. Tal fato não parece ser diferente com o PB. Segundo Hernández-Díaz et al.¹⁷, 5,5% (11 de 199) dos filhos de mães que utilizaram PB tiveram malformações maiores, risco 2,9 maior que com LTG. Entretanto, há mais evidências de defeitos do tubo neural (espinha bífida), fenda palatina e malformações cardíacas.

PB ingerido na gestação pode ocasionar defeitos de coagulação no recém-nascido, preveníveis pela administração de vitamina K. Raramente tem se descrito síndrome de abstinência em recém-nascidos de mães em uso de PB.

Retirada de fenobarbital

A menos que por reação idiossincrásica, a retirada de PB deve ser lenta e gradual, para evitar a recorrência de crises ou estado de mal epilético. O protocolo-padrão é diminuir 20 a 25 mg a cada duas ou três semanas.

Única ingesta

Sabe-se hoje que um dos fatores de má adesão ao tratamento medicamentoso das epilepsias depende do número de tomadas ao dia de um FAE. Quanto maior o número, menor a adesão ao tratamento. Portanto, nesse aspecto, em função de sua longa meia-vida, PB é o FAE ideal.

Indicações de fenobarbital

Basicamente incluem crises neonatais, crises febris, crises focais com generalização secundária (particularmente crises convulsivas) e estado de mal epilético.

Custo

É desnecessário discorrer sobre a importância do custo de um tratamento prolongado, às vezes por toda a vida do paciente, em países com o perfil socioeconômico da América Latina.

Considerações finais

É essencial reafirmar o grande espectro de indicações do PB, a facilidade de seu uso e o baixo custo.

Em termos de toxicidade, trata-se de um medicamento relativamente seguro, principalmente em adultos, em doses baixas ou adequadas.

Sua eficácia é semelhante à dos demais FAEs, particularmente em crises tônico-clônicas generalizadas.

Muitos dos efeitos adversos atribuídos ao PB são comuns a todos os FAEs.

A tolerabilidade aos FAEs é individual e variável, devendo ser respeitada como norma geral do tratamento medicamentoso das epilepsias.

Há um claro preconceito social e médico para com o PB. Tal fármaco tem se mantido por quase um século como a medicação antiepilética mais utilizada no mundo e faz parte de todos os programas de epilepsia da OMS.

Referências bibliográficas

1. Porter RJ. Antiepileptic drugs: efficacy and inadequacy. In: Meldrum BS, Porter RJ (eds.). *New anticonvulsant drugs*. Londres: John Libbey, 1986. p. 3-15.
2. Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*. 2012;suppl. 8:S26-S39.
3. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*. 2012;suppl 8:S40-S46.
4. Kwan P, Wang W, Wu J, et al. Long-term outcome of phenobarbital treatment for epilepsy in rural China: a prospective cohort study. *Epilepsia*. 2013;54:537-42.
5. Ding D, Zhang Q, Zhou D, et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1139-44.
6. Prichard J, Mattson R. Barbiturates: an update. In: Pedley T, Meldrum B (eds.). *Recent advances in epilepsy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986. p. 261-77.
7. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*. 2013;27:1021-48.
8. Contin M, Albani F, Riva R, et al. *Ther Drug Monit*. 2013;35:849-852.
9. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic/clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:145-51.
10. Yilmaz U, Yilmaz TS, Dizdärer G, et al. Efficacy and tolerability of the first antiepileptic drug in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *Seizure*. 2013; S1059-1311(13)00324-5 (Epub ahead of print).

11. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
12. Reynolds E, Trimble M. Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. *Drugs*. 1985;29:570-81.
13. Farwell J, Lee Y, Hirtz D, et al. Phenobarbital for febrile seizures - Effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*. 1990;322:364-9.
14. Ljff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Hand Clin Neurol*. 2013;111:707-18.
15. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol*. 2011;69:352-9.
16. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Sezure*. 2014;23:29-35.
17. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78:1692-9.

5

Fenitoína

Explorando a estrutura molecular dos barbitúricos

Carmen Lisa Jorge

Assistente Doutora da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

A fenitoína (PHT) foi introduzida na prática clínica em 1938 e, desde essa época, tem sido um dos fármacos antiepiléticos (FAEs) mais utilizados no tratamento das crises epiléticas. A molécula de PHT foi sintetizada a partir da estrutura do ácido barbitúrico quando, em 1923, Dox e Thomas, dois químicos orgânicos que estavam trabalhando no laboratório Parke Davis, preparavam derivados fenil, procurando substituir grupos moleculares para obter compostos da série dos barbitúricos com efeitos hipnóticos mais potentes. Esses químicos mencionaram que as hidantoínas tinham um anel estrutural similar ao dos barbitúricos, mas, curiosamente, um desses compostos, a difenil-hidantoína, com dois anéis fenil, era desprovida de efeitos hipnóticos¹.

Estrutura química

Putnam e Merritt² não acreditavam, como se presumia previamente, que apenas medicamentos hipnóticos teriam ação antiepilética. Putnam relacionava essa última propriedade à presença do anel fenil na molécula e, por esse motivo, passou a estudar derivados barbitúricos com a adição de radicais fenil. Após a aplicação de vários desses derivados em um modelo experimental de gatos submetidos a eletrochoque, Putnam e Merritt² mencionaram que a difenil-hidantoína era des-

provida de efeito hipnótico e apresentava efeito antiepilético importante (Figura 1).

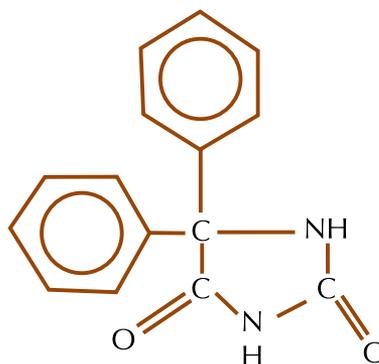


Figura 1. Estrutura química da difenil-hidantoína.

Já em 1938, Merritt e Putnam publicaram um ensaio clínico com 200 pacientes com crises epiléticas frequentes que receberam difenil-hidantoína como primeiro FAE. Em 142 casos tratados por dois a 11 meses, PHT controlou as crises de “grande mal” em 58% e reduziu sua frequência em mais 27%. Quanto às crises de “pequeno mal”, 35% foram controladas e 49%, acentuadamente reduzidas, e em relação às “crises de equivalentes psíquicos”, 67% foram controladas e 33%, reduzidas. Não ocorreram mortes. Observou-se dermatite tóxica em dez pacientes (5%), púrpura não trombocitopênica em um e efeitos tóxicos me-

nores e geralmente transitórios, como tremores, ataxia e tonturas, em 15%². Esta é a extraordinária história de dois grandes cientistas que criaram um método simples para testar efeitos anticonvulsivantes de fármacos, mostraram que a eficácia de FAEs em animais poderia ser reproduzida em seres humanos, provaram que os efeitos hipnóticos e antiepilépticos poderiam ser independentes, demonstraram que um FAE pode ser mais efetivo em alguns tipos de crises que em outras e desenvolveram uma teoria experimental e aplicaram-na em um ensaio clínico humano com grande número de pacientes. Essas etapas do desenvolvimento da PHT resumem os resultados de uma das mais fascinantes descobertas da história da medicina.

Mecanismos de ação

A capacidade de a PHT interferir no transporte de sódio através da membrana neuronal é o mais importante mecanismo de ação que certamente representa a base dos efeitos clínicos no tecido neuronal. PHT atua na condutância de íons, em vários sistemas enzimáticos, na potenciação pós-tetânica, na liberação de neurotransmissores e em vários sistemas de segundo mensageiro, como nucleotídeos cíclicos e cálcio. Esses achados sugerem que tal fármaco tem muitos sítios de ação no sistema nervoso central (SNC)³.

PHT bloqueia o desenvolvimento da máxima atividade epileptiforme, reduzindo a propagação das descargas. Essas observações experimentais são pertinentes a seu efeito clínico em crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs) e na epilepsia focal. Acredita-se que seu maior efeito antiepiléptico advinha de sua capacidade de bloquear o recrutamento de células neuronais vizinhas à zona epileptogênica, evitando a propagação das descargas. Caracteristicamente, esse fármaco bloqueia a fase tônica de crises TCGs induzidas por eletrochoque, efeito até então obtido em animais e também documentado em seres humanos submetidos à eletroconvulsoterapia³.

Uso clínico

Indicações

PHT é efetiva no controle de crises focais e TCGs. É contraindicada em crises de ausência e crises mioclônicas e também nas epilepsias mioclônicas progressivas, na síndrome de Lennox-Gastaut e em outras encefalopatias epiléticas da criança, embora possa ser efetiva em crises tônicas⁴.

Apesar de seu pH alcalino, pode ser utilizada por via intravenosa, sendo, ainda hoje, um dos FAEs mais utilizados em situações de emergência, como em crises repetidas ou no estado de mal epilético. Na maioria dos protocolos de tratamento, a PHT é utilizada após a administração de diazepam. Sua vantagem em relação ao último medicamento é o tempo de ação mais prolongado. Além disso, pode ser utilizada na fase de manutenção. Ainda, a despeito de sua ação anticonvulsivante, PHT tem efeito depressor mínimo no SNC. Entretanto, mais recentemente, outros medicamentos para uso intravenoso têm sido utilizados com eficácia semelhante e menor risco cardiovascular no tratamento do estado de mal epilético, como a fosfenitoína, o valproato de sódio, o levetiracetam e a lacosamida^{5,6}. Esses FAEs de nova geração apresentam cinética mais favorável e melhor tolerabilidade, o que tem promovido a redução da utilização de PHT tanto em situações de emergência como em uso crônico. Um estudo recente realizado com médicos epileptologistas e neurologistas mostrou que somente 10% dos pesquisados utilizariam PHT como FAE de primeira ou segunda escolha em epilepsias focais e 45% relataram não considerar o uso desse fármaco⁷.

Formas de administração

PHT é um ácido orgânico fraco pouco solúvel em água. Pode ser administrada por via oral e sua grande vantagem em relação à maioria dos outros FAEs é a possibilidade da administração por via intravenosa. No entanto, a solução para uso paren-

teral contém PHT associada a um veículo aquoso contendo 40% de propilenoglicol, 10% de etanol, ajustada ao pH de 12 com a adição de hidróxido de sódio. Essa solução causa pouca depressão respiratória e cerebral, embora hipotensão arterial, devida ao solvente propilenoglicol, utilizado para aumentar sua solubilidade, seja comum. A administração intravenosa pode ainda causar arritmias cardíacas. Por tais motivos, deve-se aplicar a injeção de PHT com monitoração eletrocardiográfica e da pressão arterial, devendo-se reduzir sua dose intravenosa em idosos. Quando adicionada em frascos com grandes volumes de fluido de pH menores que o fisiológico (como glicose a 5%), pode ocorrer precipitação. É seguro usar PHT em uma solução de cloreto de sódio a 0,9% na diluição de 5 a 20 mg/ml (Figura 2). Haverá também sério risco de precipitação se outros fármacos forem acrescentados à solução de infusão. A infusão inicial de PHT deve ser realizada em 20 a 30 minutos em adultos, sendo o início de ação lento.

PHT não deve ser administrada por infusão retal ou injeção intramuscular, e se extravasada para os tecidos perivasculares, pode ocasionar necrose tecidual importante. A administração intravenosa sem diluição promove dor em queimação no local da infusão e pode promover reações cutâneas locais importantes pela infiltração do

tecido circunjacente. Por esses motivos, muitos evitam aplicar injeção intravenosa de PHT em neonatos, lactentes e idosos. A infusão intravenosa pode ainda promover a chamada “síndrome da mão violácea”, complicação que ocorre em até 1,5% dos pacientes que recebem PHT por essa via e que evolui em estágios: nas primeiras horas, há dor, descoloração azulada e edema no local da injeção que se propaga, nas 12 horas seguintes, para a extremidade distal do membro, podendo cursar com necrose tecidual. Entre os fatores de risco, figuram doses elevadas de fenitoína, administrações múltiplas e faixas etárias mais elevadas⁸.

Idealmente, PHT deve ser infundida por meio de bomba de infusão e com filtros inseridos no equipo para remover grumos de precipitação. Soluções irritantes como a de PHT podem causar flebite química, assim como sua diluição inapropriada, infusão excessivamente rápida, presença de pequenas partículas na solução e uso de outros medicamentos que também causam flebite, como antibióticos, especialmente betalactâmicos. Deve-se lavar o cateter com 10 ml de solução salina a 0,9% após ministrar o fármaco para mantê-lo patente e evitar irritação venosa pela alcalinidade elevada da solução. Deve-se removê-lo imediatamente quando há problemas na infusão ou sintomas ou sinais de flebite (Figura 3).

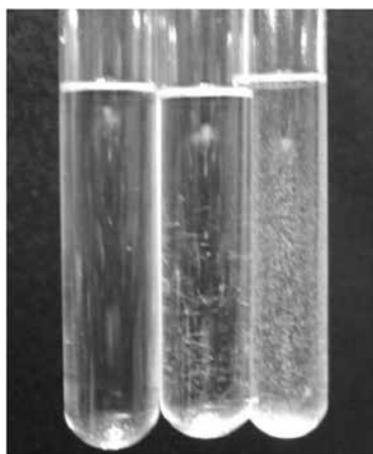


Figura 2. a: Fenitoína; b: fenitoína diluída em soro fisiológico a 0,9%; c: fenitoína diluída em soro glicosado a 5%.



Figura 3. A infusão de fenitoína requer a presença do enfermeiro à beira do leito, bomba de infusão, filtro de linha e registro simultâneo de ecocardiograma.

A maioria dos protocolos de tratamento do estado de mal epilético recomenda utilizar inicialmente diazepam, seguido pela administração de PHT 20 mg/kg em *bolus*. Mais 10 mg/kg adicionais poderão ser administrados se necessário. A velocidade de infusão deve ser respeitada, não ultrapassando 50 mg/min ou 1 ml/min. No tratamento crônico das epilepsias, PHT é utilizada por via oral e geralmente a dose inicial, em adultos, é de 200 a 300 mg por dia, divididos em duas ou três ingestas e de 5 a 7 mg/kg/dia em crianças. A dose inicial pode ser ajustada conforme a resposta clínica e o nível sérico.

Farmacocinética

Absorção

PHT é administrada como sal sódico, o qual é rapidamente absorvido no intestino. No entanto, a taxa de absorção se relaciona ao pH do meio, à solubilidade e à concentração. A formulação empregada e o tamanho das partículas também podem levar à diminuição ou ao aumento da absorção. Pequena absorção ocorre no estômago pelo pH ácido, sendo o fármaco mais solúvel no duodeno, onde o pH é 7 a 7,5. A absorção é variável e a absorção, incompleta. Após a administração oral de uma única dose, o pico de concentração é atingido em quatro a oito horas. Em recém-nascidos e crianças de até três meses, PHT tem absorção incompleta por via oral. Por via intravenosa, apresenta eficácia clínica aproximadamente dez minutos após a injeção.

Distribuição

PHT liga-se rapidamente às proteínas plasmáticas em 90%, mantendo-se na forma ionizada, o que permite a movimentação das moléculas através das membranas celulares pelo processo de difusão, e atinge o máximo do volume de distribuição 15 minutos após a absorção.

Eliminação

Noventa e cinco por cento da dose sofre metabolização hepática pelo CYP2C9. Os principais

metabólitos são 5-(4-hidroxifenil)-5-fenil-hidantoína (*p*-HPPH) e di-hidrodiol. A metabolização ocorre através do sistema enzimático P-450. O fármaco é potente indutor enzimático. Após a administração oral, a meia-vida de eliminação da dose que resulta em níveis terapêuticos é de 22 horas em média (7 a 42 horas). A meia-vida de eliminação é mais curta com o uso por via intravenosa (10 a 15 horas)⁹.

Dosagem de níveis séricos

PHT tem farmacocinética não linear. Para compostos com farmacocinética não linear, as concentrações plasmáticas aumentam e diminuem mais rapidamente que o incremento ou o decréscimo da dose (Figura 4).

Dessa forma, se há aumento ou diminuição da dose de PHT, a concentração plasmática não poderá ser estimada por meio de um cálculo matemático simples e linear, mesmo se conhecendo a dosagem prévia. O resultado será sempre uma concentração mais elevada ou mais baixa que o esperado, de maneira que o uso de dosagens seriadas de níveis séricos é muito útil na titulação da dose. O tempo para atingir um novo nível sérico estável após aumento ou diminuição da dose pode ser de até 28 dias. O nível sérico terapêutico é de 10 a 20 µg/ml.

Atenção especial deve ser dada a pacientes com níveis baixos de albumina. Como a PHT é intensamente ligada às proteínas, esses pacientes terão fração livre de PHT mais elevada, o que acarreta risco de intoxicação. Entre os métodos que podem prever a concentração total de PHT ante níveis baixos de albumina, o método mais bem documentado é o de Sheiner-Tozer:

C_n (concentração total de PHT) = C_o (PHT em mg/l) / $0,2 \times$ albumina em g/dl + 0,1

Interações medicamentosas

PHT apresenta numerosas interações com outros fármacos, sendo a maioria delas farmaco-

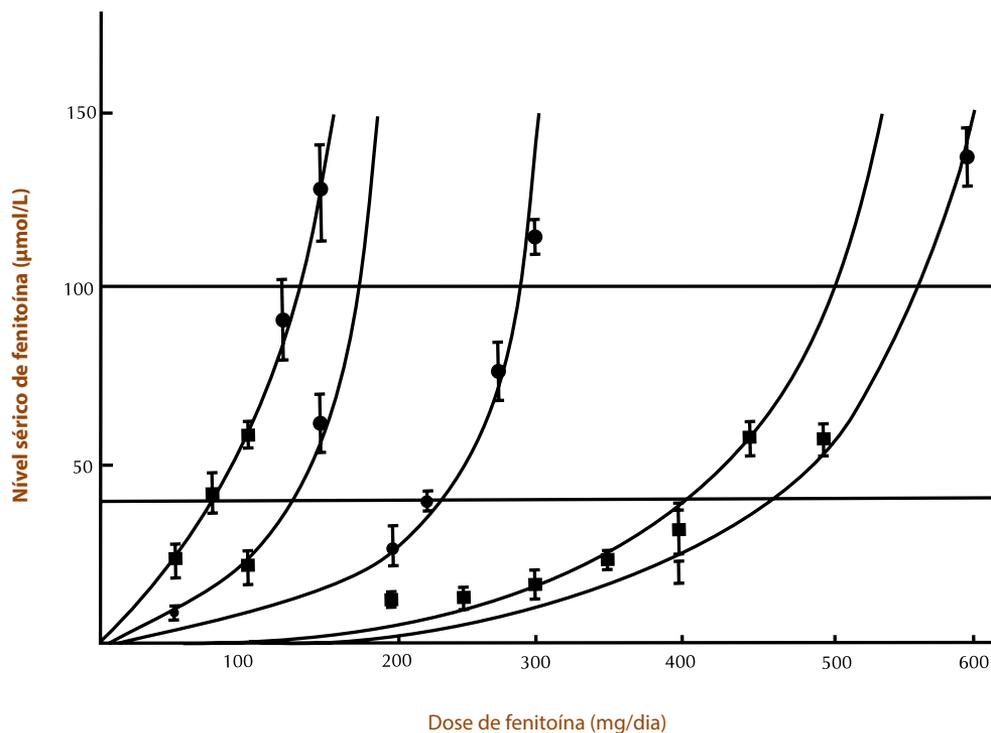


Figura 4. Relação entre a concentração sérica de fenitoína e dose diária em cinco pacientes. Cada curva representa a média de três a oito medidas da concentração sérica. Pela farmacocinética de ordem zero, observe que pequenos incrementos da dose podem promover grandes elevações nos níveis séricos com diferentes perfis⁹.

cinética, envolvendo a indução ou inibição da biotransformação ou alteração da ligação às proteínas plasmáticas. O resultado é o aumento ou declínio do nível plasmático de PHT ou de outros fármacos¹⁰.

Com outros fármacos antiepiléticos

Por inibição do metabolismo de PHT, felbama e carbamazepina (CBZ) podem provocar elevação dos níveis plasmáticos. Doses de lamotrigina (LTG), valproato (VPA), CBZ e benzodiazepínicos devem ser aumentadas, pois PHT, por mecanismo de indução enzimática, aumenta o metabolismo desses fármacos. O uso de LTG é muito limitado quando associado à PHT, dificilmente se conseguindo chegar ao nível terapêutico com essa associação. VPA pode ainda deslocar PHT de seus sítios de ligação com proteínas plasmáticas, aumentando, assim, a fração livre e podendo provocar intoxica-

ção medicamentosa. PB e PHT são fortes indutores do metabolismo hepático e, em associação, podem apresentar níveis séricos baixos.

Com outros fármacos

Omeprazol, cimetidina, dissulfiram, isoniazida e quimioterápicos inibem o metabolismo de PHT e, conseqüentemente, elevam seu nível plasmático.

Diversos medicamentos têm seus níveis reduzidos quando associados à PHT, como anticoagulantes orais (varfarina), ciclosporina, fármacos antirretrovirais, ácido fólico, dexametasona, losartana, sinvastatina e contraceptivos orais, pois PHT, por mecanismo de indução enzimática, aumenta o metabolismo desses medicamentos.

Antiácidos em doses elevadas podem afetar as frações total e livre de PHT por alterar a absorção e a ligação com as proteínas plasmáticas.

Efeitos adversos

Na prática diária, os efeitos adversos da maioria dos FAEs podem ser divididos em dois grupos: efeitos dose-relacionados, que são relativamente benignos e frequentes, e efeitos idiossincrásicos, que são relativamente raros, graves e não dose-relacionados.

Aproximadamente 95% dos efeitos tóxicos pertencem ao primeiro grupo e consistem, principalmente, em alterações cognitivas ou comportamentais, da coordenação e equilíbrio, distúrbios gastrintestinais e alterações na pele. Os efeitos tóxicos potencialmente graves representam menos de 5% das reações adversas.

Efeitos relacionados à dose

Em geral, os efeitos agudos de PHT são observados com níveis acima do terapêutico e frequentemente se caracterizam por disfunção dos sistemas ocular e cerebrotvestibular. Nistagmo e ataxia aparecem geralmente com nível sérico em torno de 30 µg/ml e disartria, letargia e alterações mentais, em níveis de 30 a 40 µg/ml. Estupor ocorre com níveis séricos de 40 a 60 µg/ml. Tais efeitos se relacionam à dose e desaparecem com a redução desta.

Tratamento mais prolongado com doses elevadas de PHT pode levar a encefalopatia irreversível, caracterizada por déficit da função mental e humor. Existem descrições de alterações da personalidade, principalmente com doses elevadas, sintomas depressivos e psicose, sendo depressão o principal efeito psiquiátrico relacionado à PHT.

Efeitos cognitivos têm chamado muita atenção, como déficits de memória, atenção e concentração, principalmente com doses excessivas e em pacientes mais velhos.

Uma ação tóxica pouco frequente é o efeito paradoxal. Trata-se do aumento da frequência de crises durante intoxicação, podendo ocorrer no início desta ou com a utilização crônica do fármaco. Sinais extrapiramidais como distonia,

movimentos atetóides e coreiformes e, raramente, mioclônias podem ocorrer em níveis ainda mais tóxicos.

Alterações cardíacas (bradicardia e bloqueio na condução atrioventricular) ocorrem quando a velocidade de infusão de 50 mg/min é ultrapassada. Fatores como idade avançada, falência cardíaca e intoxicação por digital podem ser importantes para provocar anormalidades cardíacas¹¹.

Efeitos relacionados à administração

A administração intravenosa deve ser feita sempre em veia calibrosa sob monitoração cardiovascular pelo risco de hipotensão e arritmia. É comum ocorrer flebite em veias menos calibrosas, podendo haver extravasamento do fármaco com consequente lesão arterial ou de nervos periféricos.

Reações idiossincrásicas

Reação de hipersensibilidade ocorre entre duas e 12 semanas do uso do fármaco, sendo a manifestação mais frequente *rash* cutâneo. Outros sintomas incluem febre, comprometimento da função hepática, linfadenopatia, nódulos esplênicos, eosinofilia, discrasia sanguínea e falência renal.

Outras manifestações mais raras de hipersensibilidade podem surgir, como síndrome de Stevens-Johnson e bronquiolite. O tratamento consiste em suspender a medicação e administrar corticosteroides, evitando outras exposições¹¹.

Efeitos tardios ou efeitos adversos crônicos

Efeitos no tecido conjuntivo

Hipertrofia gengival pode ocorrer em pacientes em uso crônico de PHT. Trata-se de um efeito adverso frequente, que acomete até 40% dos pa-

cientes que utilizam esse medicamento, mas pode ser minimizado ou prevenido por higiene oral adequada e uso de 0,5mg de ácido fólico¹². Hiperplasia gengival pode estar relacionada à predisposição individual possivelmente devido à presença de uma subpopulação de fibroblastos sensíveis à PHT. Alguns autores constataram relação entre a dose de PHT e a hipertrofia gengival.

Também relacionado à síntese de colágeno e à proliferação de fibroblastos, o uso crônico de PHT promove alterações das características faciais, com apresentação de aspecto grosseiro, aumento do volume labial, hirsutismo, hiperpigmentação e acne¹¹. Na figura 5, constam efeitos no tecido conjuntivo decorrentes da administração crônica de PHT.



Figura 5. Hipertrofia gengival, acne e hirsutismo, características do efeito crônico da fenitoína.

Efeitos neurológicos

Embora anormalidades eletrofisiológicas nos nervos periféricos sejam comuns em pacientes que estejam utilizando PHT, na maioria das vezes não ocasionam comprometimento clínico significativo.

Reações hematológicas e deficiência de folato

Deficiência de folato é uma ocorrência comum em pacientes tratados com PHT, levando à anemia megaloblástica, que é reversível com

a reposição de ácido fólico. Alterações da coagulação por depleção dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K no período neonatal têm sido associadas à utilização materna de PHT. Em geral, o sangramento ocorre nas primeiras 24 horas, recomendando-se vitamina K à mãe no último mês da gestação e à criança logo após o nascimento. Alterações hematológicas como anemia aplásica, granulocitopenia e trombocitopenia ocorrem raramente. Pode haver aumento de nódulos linfáticos e, mais raramente, são descritos linfomas.

Distúrbios endocrinológicos

Quanto à função tireoidiana, PHT pode diminuir o nível de iodo ligado às proteínas, provavelmente devido ao deslocamento de tiroxina dos sítios de ligação proteica. Quanto à função pancreática, pode haver déficit discreto na secreção de insulina, especialmente em pacientes pré-diabéticos e diabéticos. PHT pode também influenciar o eixo pituitário-adrenal-gonadal, podendo elevar os níveis de hormônio adrenocorticotrófico e cortisol e o metabolismo de testosterona e estradiol, o que pode ocasionar perda da eficácia anticoncepcional com anticoncepcionais orais de baixo nível de estrogênios. Também pode influenciar a liberação de hormônio antidiurético, levando à sua redução e, ainda, estimular a secreção de hormônio luteinizante, hormônio foliculoestimulante e prolactina.

Distúrbios imunológicos

Alterações das imunidades humoral e celular têm sido descritas, como diminuição do nível de imunoglobulina A (IgA), presença de anticorpos antinucleares e linfocitotoxinas de classe da IgM.

Atrofia cerebelar

Pode-se verificar síndrome cerebelar persistente após uso crônico de PHT, sendo possivelmente

associada a níveis tóxicos^{13,14}. Na figura 6, pode-se observar atrofia cerebelar em uma paciente que manteve níveis tóxicos de PHT por aproximadamente seis meses e evoluiu com síndrome cerebelar predominantemente axial irreversível mesmo após a suspensão do medicamento.

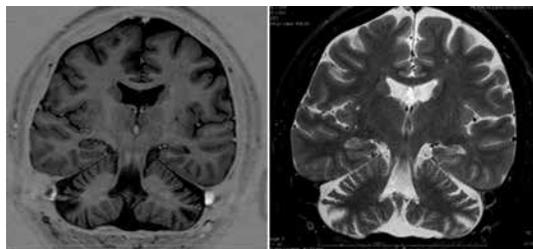


Figura 6. Atrofia cerebelar após uso crônico de fenitoína em paciente de 52 anos.

Efeitos sobre a atividade elétrica cerebral

Em geral, PHT não tem efeito sobre o eletroencefalograma em doses terapêuticas, independentemente da via de administração. Em concentrações plasmáticas acima de 20 µg/ml, pode promover alentecimento do ritmo alfa, embora isso não seja um efeito consistente até se ter evidência clínica de toxicidade ao fármaco.

Sinais e sintomas mais evidentes de neurotoxicidade são acompanhados por aumento progressivo de atividade nas faixas teta e delta, atividade delta rítmica intermitente com toxicidade grave (níveis plasmáticos acima de 45 µg/ml) e atividade delta de voltagem elevada.

Uso em mulheres

Gestação: categoria D (há evidências positivas de risco fetal humano, mas os benefícios podem permitir a utilização do fármaco a despeito dos riscos potenciais).

Aleitamento: pequenas quantidades são excretadas no leite materno.

Há interação com contraceptivos hormonais.

Fosfenitoína

A fosfenitoína é um pró fármaco da PHT. Trata-se de um éster fosfato que possui a vantagem de ser altamente solúvel em água, o que facilita a injeção intravenosa, podendo ainda ser usada por via intramuscular. A fosfenitoína é rápida e completamente convertida em PHT por via intravenosa. O efeito máximo ocorre quando se atinge a concentração plasmática máxima de PHT. A meia-vida de conversão de fosfenitoína a PHT é de aproximadamente 8 a 15 minutos. Após a administração intravenosa, sua meia-vida plasmática é de 10 a 15 horas. Apresenta melhor tolerabilidade durante a infusão, não ocorrência de dor e tromboflebite e a velocidade de infusão pode ser três vezes mais rápida que a da fenitoína⁶.

Considerações finais

PHT é um FAE muito efetivo no controle de crises focais e secundariamente generalizadas, sendo contraindicada em epilepsias generalizadas. Suas características farmacocinéticas (índice terapêutico estreito, ou seja, doses efetivas próximas às tóxicas) e a cinética de ordem zero dificultam sua utilização. Por outro lado, seu perfil de efeitos adversos pode dificultar a administração crônica, especialmente a crianças e mulheres por razões estéticas e potencial teratogênico.

Referências bibliográficas

1. Scott DF. The history of epileptic therapy. New York: The Parthenon Publishing Group, 1993. p. 87-96.
2. Putnam TJ, Merritt HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*. 1937;85(2213):525-6.
3. DeLorenzo R. Phenytoin. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 271-82.
4. Panayiotopoulos CP. Phenytoin. In: Panayiotopoulos CP (ed.). *Antiepileptic drugs: pharmacopoeia*. Oxford: Springer, 2011. p. 55-7.

5. Tiamkao S, Sawanyawisuth K, Chanchaen A. The efficacy of intravenous sodium valproate and phenytoin as the first-line treatment in status epilepticus: a comparison study. *BMC Neurol.* 2013;13:98.
6. Hirsch L, Gaspard N. Status epilepticus. *Continuum. (Neurology)* 2013;19 (3):767-94.
7. Das RR, Griesemer DA, Kothare SV. The role of phenytoin in the treatment of localization related epilepsy: an international internet-based survey of neurologists and epileptologists. *ISRN Neurol.* 2013;2013:1-4.
8. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, et al. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology.* 1998;51:1034-9.
9. Browne TR, Leduc B. Phenytoin. Chemistry and biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs.* 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 283-300.
10. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions, principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8(3):254-67.
11. Bruni J. Phenytoin. Toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs.* 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 345-50.
12. Arya R, Gulati S, Kabra M, et al. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology.* 2011;76:1338-43.
13. Ghatak NR, Santoso RA, McKinney WM. Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology.* 1976;26:818-20.
14. McLain LW, Jr, Martin JT, Allen JH. Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. *Ann Neurol.* 1980;7:18-23.

6

Carbamazepina

O desenvolvimento a partir dos psicotrópicos

Jaderson Costa da Costa

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

A carbamazepina (CBZ) foi sintetizada em conexão com o antidepressivo imipramina e os estudos clínicos iniciais como fármaco antiepiléptico (FAE) iniciaram-se no final da década de 1950. Nos últimos 30 anos, a CBZ estabeleceu-se no mercado mundial como um dos mais importantes FAEs¹.

Estrutura química

A CBZ é um iminostilbeno, estruturalmente congênera do antidepressivo tricíclico imipramina. O nome químico da CBZ é 5-carbamoil-5H-dibenz[b,f]azepina ou 5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida² (Figura 1). Conseqüentemente, sua estrutura química é semelhante à de certos medicamentos psicotrópicos, como imipramina, clorpromazina e maprotilina¹. A CBZ é virtualmente insolúvel em água, mas facilmente solúvel em álcool e benzeno, clorofórmio, diclorometano e outros solventes orgânicos. Sua lipossolubilidade é importante para o transporte da CBZ em várias membranas e barreiras do corpo até seu local de ação.

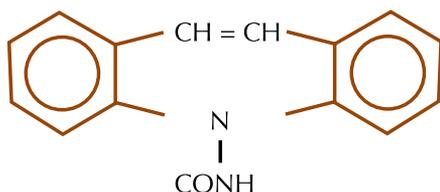


Figura 1. Estrutura química da carbamazepina.

Mecanismo de ação

Foram propostos múltiplos mecanismos de ação para a CBZ. Pode-se dividi-los em dois mecanismos básicos: ação na condutância dos canais de sódio neuronais, reduzindo os potenciais de ação de alta frequência, e ações na transmissão sináptica e receptores para neurotransmissores, incluindo purinas, monoaminas, acetilcolina e N-metil-D-aspartato (NMDA)^{1,3}. Resumidamente, as evidências que sugerem diversos mecanismos de ação para a CBZ incluem:

- A observação de que a CBZ reduz as descargas de alta frequência repetitivas. Esse efeito da CBZ na despolarização repetitiva tem três propriedades importantes: o efeito é voltagem-dependente, uso-dependente e tempo-dependente³.
- Os dados experimentais sugerem que pelo menos em parte a ação antiepiléptica da CBZ pode estar relacionada à redução das correntes iônicas nos receptores NMDA, embora essa ação não esteja completamente provada³.
- A CBZ é um antagonista dos receptores para adenosina A1⁴.
- O limiar para indução de crises por eletrochoque é reduzido após a administração de agentes que depletam as monoaminas cerebrais⁵ e elevado após a administração de precursores

da monoamina ou inibidores do catabolismo das monoaminas⁶.

- Verificaram-se aumento na concentração de acetilcolina estriatal e redução nos níveis de colina no cérebro de ratos após a injeção de CBZ⁷.
 - Os dados experimentais não sugerem que CBZ possa modificar a função dos receptores GABA_A. Entretanto, demonstrou-se que CBZ pode interagir com os sítios periféricos para benzodiazepínicos.
- É provável que a ação antiepiléptica da CBZ relacione-se a sua capacidade de bloquear a liberação de neurotransmissores mediante o bloqueio dos potenciais de ação e pós-sinápticamente pelo bloqueio das descargas repetitivas de alta frequência e, possivelmente, das correntes nos receptores NMDA.

Absorção e via de administração

A CBZ só pode ser administrada por via gastrointestinal, pelas vias oral e retal. A absorção gastrointestinal da CBZ é lenta, errática e imprevisível e provavelmente decorra de sua dissolução muito lenta nos fluidos gastrointestinais ou de sua ação anticolinérgica⁸. A relação entre dose oral e nível plasmático é altamente variável em razão das alterações no metabolismo, mas há uma boa correlação entre níveis plasmáticos e eficácia^{1,9}. Os alimentos têm efeito variável na absorção da CBZ e não demonstram efeito clínico significativo, embora alguns trabalhos sugiram que sua absorção possa ser incrementada pela ingestão concomitante de alimentos¹⁰.

Após a administração da mistura de CBZ e sorbitol em água, a absorção retal pareceu ser mais lenta que a oral, mas a biodisponibilidade foi semelhante¹¹. Na gravidez, durante os dois primeiros trimestres, a absorção da CBZ não pareceu modificar-se¹. Embora as proteínas plasmáticas materna sabidamente diminuam gradativamente até o final da gestação, a CBZ livre não se reduz no final da gestação.

Distribuição em vários tecidos

Após ser absorvida, a CBZ entra na circulação e difunde-se para os fluidos e tecidos do corpo até que o equilíbrio seja alcançado. A concentração salivar parece exceder a concentração plasmática, podendo ser contaminada pela presença do medicamento na cavidade oral nas primeiras duas a três horas após a ingestão, caso este não seja adequadamente eliminado/enxaguado.

A concentração na lágrima parece estar mais próxima daquela do líquido cefalorraquidiano. A concentração no leite humano é de 25% a 80%^{1,12}.

Metabólito ativo

Na biotransformação da CBZ, a via metabólica do epóxido (carbamazepina-10,11-epóxido ou epóxido-CBZ) é quantitativamente a mais importante. O epóxido tem sido implicado na neurotoxicidade da CBZ. No entanto, em um trabalho com pacientes com epilepsia tratados com CBZ, esta foi substituída por epóxido-CBZ nas mesmas doses diárias, resultando no mesmo controle das crises e ausência de neurotoxicidade, apesar das altas concentrações de epóxido-CBZ^{2,13}. A CBZ-10,11-epóxido é um metabólito do fármaco antiepiléptico CBZ, que é farmacologicamente ativo e quimicamente estável¹⁴.

- O epóxido-CBZ é o único metabólito ativo importante. Os demais, quer por sua baixa concentração, quer pela baixa potência, ou ambos, não contribuem para a atividade antiepiléptica².

Metabolismo e excreção

A CBZ é metabolizada no fígado pelo sistema microsomal P450, por oxidação, hidroxilação e conjugação com ácido glicurônico ou, em menor quantidade, por ligantes contendo enxofre², determinando a formação de numerosos compostos ativos, dentre os quais o mais importante é o epóxido. Tal fármaco é formado pela oxidação da ligação^{10,11}, sendo o principal processo de eliminação da CBZ

do organismo humano. As duas isoenzimas envolvidas nesse processo são denominadas de CYP2C8 e CYP3A4, pertencentes às subfamílias 2 e 3, respectivamente, do sistema P450. A CYP3A4 parece ser a mais importante das duas². A CBZ é um FAE com cinética linear, meia-vida de 5 a 26 horas e deveria atingir o estado estável muito rapidamente, antes de uma semana. No entanto, pelo fenômeno da autoindução, esse período se prolonga por quase um mês¹⁵. A autoindução estimula o próprio metabolismo e, conseqüentemente, aumenta sua depuração, reduz sua meia-vida plasmática e determina uma progressiva diminuição nos níveis séricos nos primeiros 30 dias após o início da terapêutica, havendo necessidade de elevar a dose diária para manter a concentração plasmática em níveis aceitáveis¹. A eliminação da CBZ ocorre fundamentalmente pelo metabolismo, sendo os metabólitos eliminados pela urina e bile (fezes).

Eliminação (meia-vida)

Sua meia-vida é de 5 a 26 horas, embora bastante variável. Considera-se para fins práticos uma meia-vida de 11 a 14 horas, o que determina a necessidade de três a quatro administrações diárias para evitar flutuações em sua atividade biológica, que intimamente se relacionam aos níveis plasmáticos do fármaco. Nas formulações de liberação lenta, essas flutuações são minimizadas com a administração em duas tomadas diárias.

Ligação a proteínas plasmáticas: a CBZ é intensamente ligada a proteínas (75%).

Biodisponibilidade oral: 75% a 85%.

Tempo para atingir a concentração máxima (pico): quatro a oito horas.

Depuração plasmática

A depuração plasmática é idade-dependente (maior nas fases iniciais da vida), dependente da massa corporal (mais baixa nas massas corporais maiores), dosagem-dependente (mais acentuada com doses mais elevadas) e sexo-dependente

(maior em meninas que meninos). A depuração é variável (em torno de 0,133 l/kg/h).

Crianças

Existem leves diferenças na absorção, ligação a proteínas plasmáticas e distribuição da CBZ e epóxido-CBZ entre crianças e adultos, havendo melhor correlação em crianças do que em adultos entre a dose oral e a concentração plasmática de CBZ e epóxido-CBZ¹.

Interação de fármacos

A CBZ é completamente metabolizada por mecanismos hepáticos, portanto alterações na atividade enzimática hepática afetam diretamente sua depuração e determinam alterações na sua meia-vida e níveis plasmáticos. A CBZ tem efeitos autoindutivos, heteroindutivos e inibitórios. Tais particularidades fazem a CBZ interagir com outros FAEs ou medicamentos. Nas tabelas 1 a 4 estão listadas as principais interações.

Tabela 1. Efeitos da carbamazepina nos níveis plasmáticos de outros fármacos antiepilépticos¹

Aumenta	Diminui	Variável	Sem efeito
Flunarizina	Clobazam	Fenitoína	Gabapentina
Fenobarbital (da primidona)	Clonazepam		Fenobarbital
	Etossuximida		Piracetam
	Felbamato		Vigabatrina
	Lamotrigina		
	Topiramato		
	Valproato		

Tabela 2. Efeitos de outros fármacos antiepilépticos nos níveis plasmáticos de carbamazepina¹

Aumenta	Diminui	Sem efeito
Denzimol	Felbamato	Clobazam
Felbamato*	Fenobarbital	Clonazepam
Lamotrigina*	Fensuximida	Etossuximida
Progabida	Fenitoína	Flunarizina
Estiripentol	Primidona	Flunarizina
Valnoctamida*		Piracetam
Valproato**		Topiramato
Valpromida*		Vigabatrina

* Elevação do epóxido. ** Outros estudos não verificaram efeito nem leve aumento na fração livre de carbamazepina.

Tabela 3. Efeitos da carbamazepina nos níveis plasmáticos de outros fármacos¹

Aumenta	Diminui
Furosemida	Antipirina
Fluvoxamina	Clozapina
Lítio	Corticosteroides
	Ciclosporina
	Desipramina
	Digital
	Doxiciclina
	Flufenazina
	Haloperidol
	Itraconazol
	Nicardipina
	Nifedipina
	Nortriptilina
	Contraceptivos orais
	Oxacetan
	Propranolol
	Teofilina
	Varfarina

Tabela 4. Efeitos de outros fármacos nos níveis plasmáticos da carbamazepina¹

Aumenta	Diminui	Sem efeito
Alopurinol	Cisaprida	Azitromicina
Cimetidina		Nifedipina
Claritromicina		Nortriptilina
Danazol		Paroxetina
Desipramina		Fenelzina
Diltiazem		Ranitidina
Eritromicina		Tioridazina
Fluoxetina		Tranilcipromina
Fluvoxamina		
Genfibrozila		
Haloperidol		
Isoniazida		
Josamicina		
Nicotinamida		
Propoxifeno		
Salicilato		
Terfenadina		
Triacetiloleandromicina		
Verapamil		
Viloxazina		

Espectro de atividade e indicações primárias

Em 1987, mais de 2.700 citações sobre a CBZ foram registradas na literatura médica¹⁶. Trata-se de um FAE de primeira linha para tratar crises parciais e generalizadas (excluindo as ausências e mioclonias)¹, principalmente as secundariamente generalizadas^{9,17}. Quanto às epilepsias, é eficaz nas epilepsias localizadas idiopáticas, nas sintomáticas e nas indeterminadas e em algumas formas de epilepsias idiopáticas generalizadas, sendo controversa sua eficácia nas epilepsias generalizadas sintomáticas¹⁸.

Carbamazepina: eficácia

- Crises parciais em adultos e crianças
- Crises generalizadas (exceto as ausências e mioclonias), principalmente as secundariamente generalizadas
- Epilepsias localizadas sintomáticas, idiopáticas e indeterminadas
- Epilepsias generalizadas idiopáticas (algumas formas)
- Epilepsias generalizadas sintomáticas?

Dose e frequência

A dose inicial recomendada para evitar efeitos adversos, notadamente sonolência e tontura, é de 100 e 200 mg à noite, ao deitar. A dose de manutenção em adultos situa-se entre 400 e 1.800 mg/dia (a dose máxima é de 2.400 mg/dia)⁹. Nas formulações de liberação lenta, as doses podem ser maiores. Por metabolizarem CBZ mais rapidamente que os adultos, as crianças podem necessitar de doses maiores. Nelas, utilizam-se doses entre 10 e 30 mg/kg/dia. A dose diária média para controlar as crises foi avaliada em $11,61 \pm 4,1$ mg/kg em adultos e $16,9 \pm 7,6$ mg/kg em crianças¹⁹.

Considerando-se a meia-vida, a administração recomendada é duas a três vezes por dia. Nas formulações de liberação lenta, indica-se duas vezes por dia. Nas doses mais elevadas ou em crianças que utilizam a formulação em suspensão que determina maiores picos plasmáticos, pode-se utilizar doses menores com maior fracionamento (eventualmente até quatro vezes por dia).

Preparação usual

Comprimidos de 200 e 400 mg e suspensão de 100 mg/5 ml. A forma de liberação lenta [(liberação controlada (CR)] também é apresentada em comprimidos de 200 e 400 mg, que não devem ser mastigados nem triturados (veja outras formulações).

Outras formulações

Para evitar os problemas de flutuações nos níveis séricos com consequente influência em sua atividade biológica, foram desenvolvidas formulações de liberação lenta ou controlada (CR). Na Alemanha, onde essa formulação tornou-se disponível na década de 1980, essa formulação é a preferida no tratamento das epilepsias²⁰. Nela, a relação entre os níveis plasmáticos máximo e mínimo durante um dia situam-se na faixa de 1,2 a 1,4^{20,21}. Além disso, essa preparação facilita a vida do paciente, evitando esquecimentos e constrangimentos de ter que ingerir a medicação durante as atividades escolares ou de trabalho.

Monitoração de níveis séricos e concentrações terapêuticas

A determinação do nível sérico de CBZ pode ser útil em algumas circunstâncias, como ao verificar a adesão ao tratamento, crises refratárias, suspeita de interação medicamentosa ou de toxicidade, principalmente nos casos de politerapia, em pacientes deficientes físicos ou mentais com dificuldade de expressar uma provável toxicidade, nas fases de variabilidade intraindividual, como aumento de idade, fase maturacional, intercorrência clínica etc.¹⁵. A concentração terapêutica situa-se entre 4 e 12 mg/l ($\mu\text{g/ml}$)³. As concentrações plasmáticas podem ser influenciadas por:

- frequência de administração: duas a quatro vezes é melhor que uma vez. As formulações de liberação controlada, administradas uma a duas vezes, diminuem as flutuações plasmáticas.
- formulações: atinge-se o pico de concentração plasmática mais rapidamente com a suspensão do que com comprimidos. Consequentemen-

te, os pacientes que recebem suspensão podem necessitar de doses mais baixas, administradas mais frequentemente para evitar toxicidade.

- comprimidos úmidos: a biodisponibilidade pode ser reduzida até 50% nas formulações de CBZ armazenadas em condições de calor e umidade²².

Reações adversas importantes

Os principais efeitos adversos da CBZ incluem sonolência, fadiga, tonturas, visão turva, *rash* cutâneo e, menos frequentemente, diplopia, ataxia, leucopenia transitória, elevação de enzimas hepáticas, retenção de água e hiponatremia. Raramente podem ocorrer distúrbios renais e respiratórios, bloqueio cardíaco, porfíria, linfadenopatia, trombocitopenia, anemia aplástica, dermatomiosite, síndrome mucocutânea e neuropatia periférica.

Efeitos endocrinológicos: a hiponatremia e a retenção de água podem se relacionar a liberação ou potencialização do hormônio antidiurético. Como os sintomas de hiponatremia (tonturas, cefaleia, sonolência e náusea) podem mimetizar os efeitos da CBZ, sugere-se monitorar o sódio plasmático nos pacientes que recebem esse fármaco. A CBZ determina pequena redução nos níveis de T4, embora, em geral, os pacientes permaneçam assintomáticos. Também a CBZ aumenta os níveis de cortisol livre sem determinar os sintomas²³.

Em 2007, a Food and Drug Administration (FDA) americana alertou a ocorrência de reações cutâneas perigosas e até mesmo fatais (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) como efeitos que podem ser causados por CBZ em pacientes com um alelo do antígeno leucocitário humano (HLA) particular, o HLA-B*1502. Esse alelo ocorre quase exclusivamente em pacientes com ancestrais de amplas áreas asiáticas. Testes genéticos para o HLA-B*1502 foram disponibilizados e esses pacientes devem realizar o teste para o alelo HLA-B*1502 antes de iniciar a terapia com CBZ. Se o teste é positivo, CBZ não deve ser administrada, a menos que o benefício esperado seja superior aos riscos de reações cutâneas graves. Pacientes que já

fazem uso de CBZ por alguns meses sem apresentar reação cutânea estão sujeitos a reduzido risco de que essas reações ocorram com a continuação do tratamento. Essa é uma afirmação verdadeira para pacientes de qualquer etnia ou genótipo, inclusive para pacientes que apresentam HLA-B*1502²⁴.

Considerações finais

A CBZ é um FAE de primeira escolha no tratamento das crises parciais em adultos e crianças e das crises secundariamente generalizadas^{1,9,17}. É eficaz nas epilepsias parciais e em algumas formas de epilepsias generalizadas¹⁸, com mínima sedação ou efeitos adversos cognitivos e comportamentais. Suas principais desvantagens são efeitos adversos transitórios no início do tratamento, farmacologia complexa e ausência de formulação para uso parenteral²⁵.

Referências bibliográficas

- Sillanpää ML. Carbamazepine and oxcarbazepine. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds.). *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 403-13.
- Faigle JW, Feldmann KF. Carbamazepine: chemistry and biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 499-513.
- Macdonald RL. Carbamazepine. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. Ed. New York: Raven Press, 1995. p. 491-8.
- Deckert J, Berger W, Kleopa K, et al. Adenosine A₁ receptors in human hippocampus: inhibition of [³H]8-cyclopentyl-1,3 dipropylxanthine binding by antagonist drugs. *Neurosci Letter*. 1993;150:191-4.
- Quattrone A, Samanin R. Decreased anticonvulsant activity of carbamazepine in 6-hydroxydopamine-treated rats. *Eur J Pharmacol*. 1977;41:333-6.
- Prockop DJ, Shore PA, Brodie BB. An anticonvulsant effect of monoamine oxidase inhibitors. *Experientia*. 1959;15:145-7.
- Consolo S, Bianchi S, Ladinski H. Effect of carbamazepine on cholinergic parameters in rat brain areas. *Neuropharmacology*. 1976;15:653.
- Morselli PL. Carbamazepine: absorption, distribution, and excretion. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York, Raven Press, 1995. p. 515-28.
- Cockerell OC, Shorvon SD. *Epilepsia: conceitos atuais*. São Paulo: Lemos Editorial, 1997.
- Levey RH, Pitlick WH, Troupin AS, et al. Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17:657-68.
- Neuvonen PJ, Tokola O. Bioavailability of rectally administered carbamazepine mixture. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24:839-41.
- Meyer FP, Quednow B, Potrafki A, et al. Pharmacokinetics of carbamazepine during perinatal period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;60:39.
- Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, et al. Carbamazepine-10,11-epoxide in epilepsy. A pilot study. *Arch Neurol*. 1990;47:888-92.
- Kerr BM, Levy RH. Carbamazepine: carbamazepine epoxide. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 529-41.
- Elkis LC. Farmacologia das drogas antiepilépticas. In: Da Costa JC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 721-45.
- Dodson WE, Trimble MR. Introductory remarks a symposium overview. Carbamazepine's place in antiepileptic therapy. *Epilepsia*. 1987;28(suppl. 3):vii.
- Da Costa JC. Conduta frente à primeira crise convulsiva. IX Curso de Atualização em Pediatria, Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul (SPRS). Porto Alegre, 1997. p. 212-6.
- Loiseau P, Duché B. Carbamazepine: clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 555-66.
- Roger J, Dravet C, Blanc-Bacci MJ, et al. Monothérapie par la carbamazepine dans les épilepsies partielles avec crises à séméiologie complexe. *Boll Lega Ital Epil*. 1980;29/30:163-6.
- Wolf P. Diferentes formulações de carbamazepina. Curso Pré-Congresso, XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia, Academia Brasileira de Neurologia, 1998. p. 3-29 a 3-32.
- Wolf P. Carbamazepin-Sermspiegel sind galenisch nur begrenzt stabilisierbar. *Epilepsie-Blätter*. 1988;1:44-6.
- Cloyd J. Pharmacokinetic pitfalls of present antiepileptic medications. *Epilepsia*. 1991;32(suppl. 5):S53-S65.
- Holmes GL. Carbamazepine: toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4. ed. New York: Raven Press, 1995. p. 567-79.
- FDA alert. Information for healthcare professionals: dangerous or even fatal skin reactions - Carbamazepine (marketed as carbatrol, equetro, tegretol, and generics). Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketdrugsafetyinformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>.
- Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cardoso TAMO. Tratamento medicamentoso: quando e como iniciar? In: Da Costa JC, Palmira A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 707-19.

7

Valproato

O amplo espectro de um solvente

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Estrutura química

Sintetizado por Burton em 1882, o ácido valproico é um ácido graxo ramificado estruturalmente muito simples, que foi usado como solvente até o início da década de 1960, quando acidentalmente foram descobertas suas propriedades antiepilépticas. O fato de se tratar de um ácido graxo explica algumas de suas características metabólicas, como a betaoxidação mitocondrial e a rápida penetração na barreira hematoencefálica, como outros ácidos graxos endógenos (Figura 1).

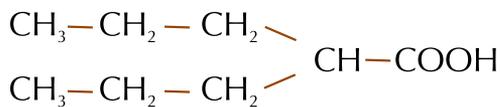


Figura 1. Ácido valproico ou ácido 2-propilpentanoico, ácido 2-propilvalérico e ácido N-dipropilacético.

Dado que a maioria das suas formulações são sais (por exemplo, valproato de sódio, valproato de magnésio e divalproato de sódio), o ácido valproico é frequentemente chamado valproato (VPA). Ainda, independentemente da formulação administrada, a forma de circulação desse fármaco no sangue é o íon valproato. Por tais motivos, VPA será a denominação utilizada no decorrer deste capítulo.

Mecanismos de ação

Ação em modelos animais

VPA é eficaz tanto no modelo do eletrochoque máximo (ECM), modelo em roedores que prediz eficácia no controle de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas (TCGs), como no do pentilenotetrazol (PTZ), que prediz a eficácia em crises de ausência, embora demonstre maior eficácia nesse último. VPA é eficaz em modelos de roedores geneticamente propensos a descargas generalizadas e em modelos animais de estado de mal epiléptico¹. Extrapolando os dados obtidos em animais para a epilepsia humana, VPA é, portanto, um fármaco antiepiléptico (FAE) eficaz tanto em modelos de crises generalizadas convulsivas como não convulsivas.

Em animais com lesões corticais induzidas por alumina e cobalto, modelos de crises parciais simples, nos quais crises focais são frequentemente acompanhadas por surtos de complexos de espícula-onda que representam generalização secundária, VPA suprime a atividade generalizada e não altera a atividade focal, inibindo, assim, a propagação das descargas epileptogênicas. Os sistemas envolvidos na generalização das crises parecem particularmente sensíveis à ação do VPA¹.

Elevação dos níveis de ácido gama-aminobutírico no sistema nervoso

As propriedades antiepilépticas do VPA são provavelmente decorrentes de mecanismos de ação múltiplos.

Muitos experimentos foram realizados para testar a primeira hipótese sugerida para seu mecanismo de ação, ou seja, a da elevação dos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central (SNC). VPA inibe crises induzidas por bicuculina e picrotoxina, ambos potentes antagonistas GABAérgicos. Os níveis cerebrais de GABA aumentam com a administração de VPA em animais e seres humanos. Esse incremento tem sido explicado por dois mecanismos diferentes, ou seja, o fármaco poderia elevar os níveis de GABA do SNC, impedindo a degradação do GABA ou aumentando sua produção. VPA inibiria a GABA-transaminase (GABA-T), enzima responsável pela degradação do GABA, ou mediante inibição da desidrogenase semialdeídica succínica, da qual, *in vitro*, é um inibidor mais potente no cérebro de roedor. Esse efeito não foi confirmado *in vivo*. A desidrogenase semialdeídica succínica é a enzima

que catalisa a conversão do semialdeído succínico (produto da deaminação do GABA) para ácido succínico. Por outro lado, VPA aumenta os níveis da enzima ácido glutâmico decarboxilase, responsável pela síntese do GABA. Em animais, observou-se que o efeito antiepiléptico desse fármaco ocorre antes da elevação dos níveis de GABA. Uma séria limitação desses estudos em animais é que as doses de VPA necessárias para promover aumento dos níveis cerebrais de GABA são muito mais elevadas que as toleradas por seres humanos¹ (Figura 2).

Em seres humanos, desde o período pré-clínico, foram identificados dois tipos de respostas antiepilépticas ao VPA: uma imediata, precoce (ou seja, imediatamente após a administração de uma dose efetiva), e uma tardia (após administração prolongada). Clinicamente, a redução de crises pode ocorrer algum tempo após a administração de VPA e seu efeito pode perdurar por vários dias após a retirada do fármaco. Entre os mecanismos possivelmente implicados em seus efeitos antiepilépticos precoces e tardios, está seu local de ação, extracelular, ao nível da membrana, naqueles, e intracelular, dependente de transporte ativo através da membrana, nestes.

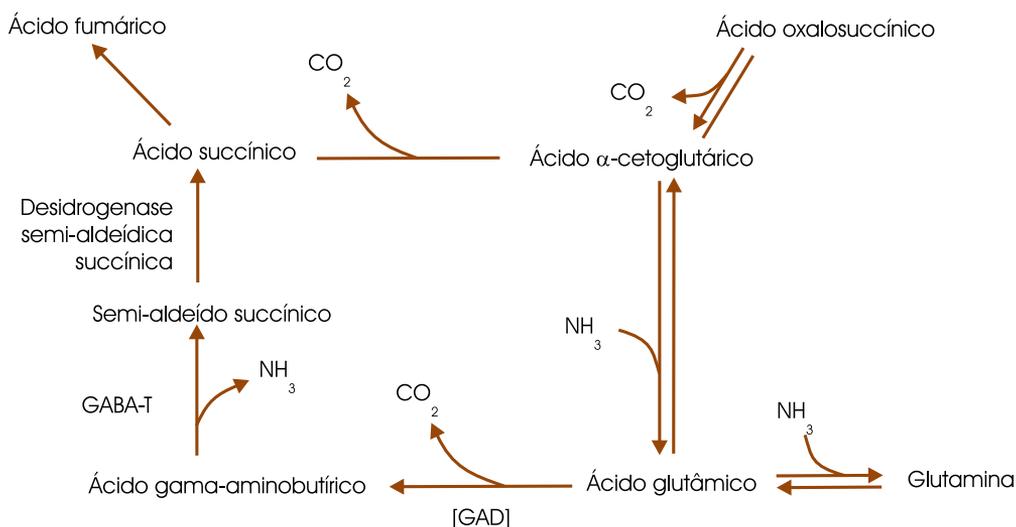


Figura 2. Ciclo GABA-Krebs. GABA é formado por decarboxilação do ácido glutâmico sob a influência da decarboxilase do ácido glutâmico (GAD). GABA sofre transaminação com o ácido alfa-cetoglutarico por meio da transaminase do ácido gama-aminobutírico (GABA-T) para produzir semialdeído succínico e ácido glutâmico.

Ação nos canais da membrana celular

VPA limita surtos de potenciais de ação, mediante bloqueio do uso dependente do influxo de sódio, como fenitoína (PHT) e carbamazepina (CBZ), e ainda ativa a condução de potássio dependente do cálcio.

Um fármaco antiepiléptico de amplo espectro

O amplo espectro de ação antiepiléptica de VPA, a proteção conferida a animais nos testes do ECM e PTZ e a eficácia clínica em crises TCGs e corticoreticulares, nas quais também promove normalização do eletroencefalograma (EEG), indicam que VPA deve atuar em várias vias do SNC por mecanismos ainda não esclarecidos. Alteração nos canais T de cálcio ao nível talâmico, implicados na oscilação talamocortical geradora dos complexos de espícula-onda a 3/s das crises de ausência, pode ser mais um de seus mecanismos de ação. Há ainda evidências de que poderia influenciar os sistemas de neurotransmissores excitatórios (subtipo N-metil-D-aspartato de receptores de glutamato), monoaminas, catecolaminas e nucleotídeos cíclicos.

Uso clínico

Indicações

VPA é um FAE de primeira linha para tratar todos os tipos de crises das epilepsias generalizadas primárias ou idiopáticas (crises de ausências, TCGs e crises mioclônicas) e pode ser efetivo em crises parciais, com ou sem generalização secundária. No tratamento das crises de epilepsias generalizadas e de crises não classificadas, em pacientes seguidos ao longo de seis anos, VPA, na dose média de 944 mg/dia (de 200 a 1.500 mg/dia), mostrou melhor efetividade que lamotrigina (LTG) e topiramato (TPM)².

Ausências típicas e atípicas

VPA foi autorizado em 1978 nos Estados Unidos com indicação primária para o tratamento de

crises de ausência. Em pacientes com ausências, reduz a frequência de crises e os surtos de complexos de espícula-onda no EEG. Em ausências atípicas, sua eficácia é menor do que nas ausências típicas. VPA e etossuximida (ESM) são igualmente eficazes em crises de ausência e ambos são mais eficazes do que LTG³. A combinação de VPA com ESM pode ser eficaz em crises de ausência refratárias à terapêutica com uma delas em monoterapia.

Crises tônico-clônicas generalizadas

Em adultos e crianças, VPA é eficaz em crises TCGs primárias.

Mioclônias

VPA é o fármaco de primeira escolha em crises mioclônicas, as quais respondem prontamente a esse medicamento, especialmente quando associadas a crises de ausências e/ou crises TCGs em pacientes com epilepsia generalizada idiopática. Oitenta e seis por cento dos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil tiveram controle completo de suas crises com monoterapia com VPA, que também proporciona bons resultados em pacientes com epilepsia mioclônica benigna da infância, mioclônias pós-anóxia e, associado a clonazepam, em crises mioclônicas e TCGs das epilepsias mioclônicas progressivas.

Epilepsias fotossensíveis

Fotossensibilidade é uma das maiores indicações para terapêutica com VPA, especialmente quando associada a crises TCGs, ausências ou mioclônias.

Epilepsias generalizadas secundárias

Em decorrência do caráter encefalopático desses tipos de epilepsias, cujos mecanismos fisiopatogênicos são ainda pouco conhecidos, VPA é menos eficaz nessas formas do que nas epilepsias generalizadas idiopáticas. Na síndrome de Lennox-Gastaut, alguns tipos de crises, como ausências, mioclônias

e crises mioclono-astáticas, podem responder à terapia com VPA, enquanto, na síndrome de West, cerca de metade dos pacientes terá controle satisfatório dos espasmos. Alguns estudos demonstraram que os resultados nesse grupo de pacientes foram semelhantes aos obtidos com o uso de hormônio adrenocorticotrófico, porém pacientes com VPA apresentaram menor número de efeitos adversos. VPA é ainda fármaco de primeira linha para tratamento das crises da síndrome de Dravet.

Crises parciais

Estudos comparativos de VPA com CBZ e PHT não mostraram diferenças estatisticamente significativas quanto ao controle de crises parciais. O estudo de Mattson et al.⁴ comparou, de forma duplo-cega, a ação de CBZ ou VPA no controle de crises parciais e secundariamente generalizadas e os efeitos adversos. Não se constatou diferença estatisticamente significativa em crises secundariamente generalizadas nos dois parâmetros avaliados. Em pacientes com crises parciais complexas, a avaliação de ambos favoreceu a CBZ ao final de 12 meses, mas não em 24 meses. Tais resultados sugeriram que VPA deve ser considerado um dos fármacos de escolha para tratar crises secundariamente generalizadas e uma alternativa terapêutica para as crises parciais complexas. O estudo de Richens et al.⁵, que avaliou a terapêutica com VPA em 140 pacientes e CBZ em 141 pacientes com crises parciais com ou sem generalização secundária, concluiu que os pacientes com crises parciais demoraram um pouco mais para alcançar o controle destas com VPA e isso ocorreu com doses superiores às necessárias para controlar as crises TCGs. Em um estudo semelhante envolvendo 260 crianças, não se verificaram diferenças significativas entre esses dois fármacos⁶. Willmore et al.⁷ referiram eficácia de VPA no tratamento de crises parciais complexas. Deve-se ressaltar que esses estudos sugeriram que são necessárias maiores concentrações plasmáticas de VPA para controlar crises parciais do que as utilizadas para o controle de crises generalizadas.

Profilaxia de crises febris

VPA é um agente efetivo na prevenção de crises febris, embora atualmente a terapia intermitente com benzodiazepínicos seja preferível à terapia contínua.

Crises no período neonatal

Administração oral ou infusão retal de VPA, na dose de 20 a 25 mg/kg/dia, seguida de 5 a 10 mg/kg a cada 12 horas, como dose de manutenção, pode ser útil em crises neonatais, embora, nessa faixa etária, seu uso possa promover hiperamonemia.

Formas de administração

Uso oral

Inicialmente, VPA foi comercializado sob a forma ácida. Uma das grandes limitações dessa formulação é representada pela irritação da mucosa digestiva, o que obrigou sua apresentação sob a forma de sal (de sódio ou de magnésio) e sob a forma de amido. VPA, sob as formas de ácido valproico e valproato de sódio, foi comercializado nas décadas de 1970 e 1980. Sua biodisponibilidade é de 90%, mas sua meia-vida é curta (9 a 21 horas), o que obriga administrá-lo em duas a quatro ingestas. Por suas propriedades higroscópicas, VPA apresenta solubilidade muito elevada, o que determina a ocorrência de picos sanguíneos após a absorção, aos quais se atribui a ocorrência de efeitos adversos, como náuseas, vômitos e tremor. O caráter dessa absorção é imprevisível, podendo ocorrer várias horas após a ingestão, com consequentes flutuações significativas nos níveis séricos.

O desenvolvimento da molécula de divalproato de sódio, complexo não higroscópico composto de quantidades iguais de valproato de sódio e ácido valproico, possibilitou a administração em menor número de ingestas e minimizou flutuações séricas. Sua fórmula é (Figura 3):

Uso intravenoso

Apresentada em solução de 5 ml com 500 mg (100 mg/ml), a preparação de VPA de sódio para uso intravenoso é fisicamente compatível e quimicamente estável durante pelo menos 24 horas em solução de glicose a 5%, solução fisiológica e Ringer lactato. A administração dessa preparação pronta para uso, com pH fisiológico e isenta de solventes orgânicos ou conservantes, não ocasiona repercussões hemodinâmicas ou respiratórias importantes, o que a torna uma opção muito atrativa para tratar as seguintes condições: estado de mal epilético em adultos e crianças, restituição rápida dos níveis sanguíneos de pacientes que recebem VPA, evitando que utilizem outros FAEs na vigência de doenças ou intervenções cirúrgicas que impossibilitem sua administração por via oral, e, finalmente, como opção racional para tratar crises subintraentes que não respondem habitualmente a PHT nem barbitúricos, como espasmos infantis, crises mioclônicas e atônicas e crises de pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas⁹.

Inicialmente, a dose preconizada e aprovada para administração intravenosa de VPA foi de 10 a 15 mg/kg, infundida em uma hora, forma considerada inadequada no tratamento de emergência de crises subintraentes e estado de mal epilético. Embora ainda não exista consenso, doses de VPA, IV, até 15 mg/kg, infundidas em 5 a 10 minutos, na velocidade de até 3 mg/kg/min, são seguras em adultos. Há evidências de que esse FAE é muito efetivo no tratamento de estado de mal epilético e crises subintraentes, embora ainda sejam necessários estudos controlados para melhor definir sua utilização como agente de primeira linha no tratamento dessas condições.

Distribuição

A absorção gastrointestinal de VPA de todas as suas formulações orais é quase completa (cerca de 95%). Uma vez no sangue, o composto circula

fortemente ligado a proteínas plasmáticas (cerca de 90%). A fração livre, ou seja, aquela que atravessa a barreira hematoencefálica e é responsável pela ação antiepiléptica, é de aproximadamente 10%. A ligação do VPA às proteínas plasmáticas depende da concentração do fármaco. A fração livre do VPA aumenta por saturação da sua ligação às proteínas plasmáticas, quando a concentração desse agente se eleva, o que explica a relação curvilínea entre a dose e o nível sérico de VPA. Por exemplo, em um determinado indivíduo, a concentração de VPA de 40 µg/ml proporciona 4% de moléculas livres, a de 65 µg/ml, 7%, enquanto com a concentração de 125 µg/ml, 30% do fármaco permanece livre, podendo determinar efeitos adversos, como tremores e inco-ordenação. A fração livre do VPA é mais elevada em recém-nascidos e em idosos. Há, assim, uma relação não linear entre dose e nível sérico do fármaco livre, o que compromete a interpretação de concentrações de VPA sérico total em monitoração de níveis séricos. Flutuações séricas são dependentes da formulação, frequência e tempo de administração do fármaco. Variações diurnas na ligação a proteínas plasmáticas são também decorrentes das flutuações nos níveis de ácidos graxos livres, que deslocam VPA das proteínas, aumentando a concentração plasmática de VPA livre. *Diabetes mellitus*, doença que cursa com aumento de ácidos graxos livres, causa significativo incremento na concentração de VPA livre. Diminuição da ligação de VPA ocorre em condições que determinam hipoalbuminemia, condições fisiológicas, como gestação e envelhecimento, e patológicas, como doenças hepáticas e renais.

Metabolismo

VPA tem três vias metabólicas principais: sua maior via na biotransformação é glicuronidação, na qual é conjugada com ácido D-glicurônico, produto excretado na urina; VPA é hidroxilado no sistema microsomal P450 através de CYP2A6, CYP2C9,

CYP2C19 e CYP2B6; VPA sofre betaoxidação nas mitocôndrias de hepatócitos e ω -, ω_1 -, e ω_2 -hidroxilação dependente das enzimas do sistema P450. Valproilcarnitina é um metabólito do VPA encontrado na urina de crianças tratadas cronicamente com VPA. Normalmente, esse produto contribui para excretar uma porcentagem mínima do VPA, mas pode ser significante para pacientes com deficiência de carnitina. Pequena porcentagem é conjugada com glicina e coenzima A (Figura 4).

Agentes que modulam a atividade do sistema microsomal P450 e/ou dos sistemas enzimáticos mitocondriais alteram a farmacocinética e biotransformação do VPA. A administração de fenobarbital (PB) a ratos (um indutor seletivo do sistema microsomal) ou clofibrato (um indutor seletivo da betaoxidação mitocondrial e peroxissomal) promove maior excreção dos metabólitos do VPA. O metabolismo do VPA não é autoinduzível.

A excreção de VPA é renal (aproximadamente 97% sob a forma de seus metabólitos).

Dosagem de níveis séricos

Há pouca correlação entre a concentração sérica de VPA e seu efeito farmacológico. A faixa terapêutica proposta, sem bases definidas, é de 50 a 100 $\mu\text{g/ml}$.

Há duas razões principais para explicar as dificuldades para interpretar os níveis séricos de VPA. Em primeiro lugar, há acentuadas variações plasmáticas no decorrer do dia, em razão de sua curta meia-vida e diferenças na absorção e metabolização. Em segundo lugar, não há relação clara entre suas concentrações plasmáticas, seus efeitos e toxicidade. Níveis séricos de VPA podem auxiliar a detectar pacientes que não apresentam adesão à terapêutica e a racionalizar a terapêutica em politerapia. Para cada paciente, é essencial padronizar as dosagens sempre no mesmo período, em relação à ingestão do fármaco e às refeições para reduzir erros de interpretação. Alguns pacientes necessitam e podem tolerar concentrações séricas de até 150 $\mu\text{g/ml}$.

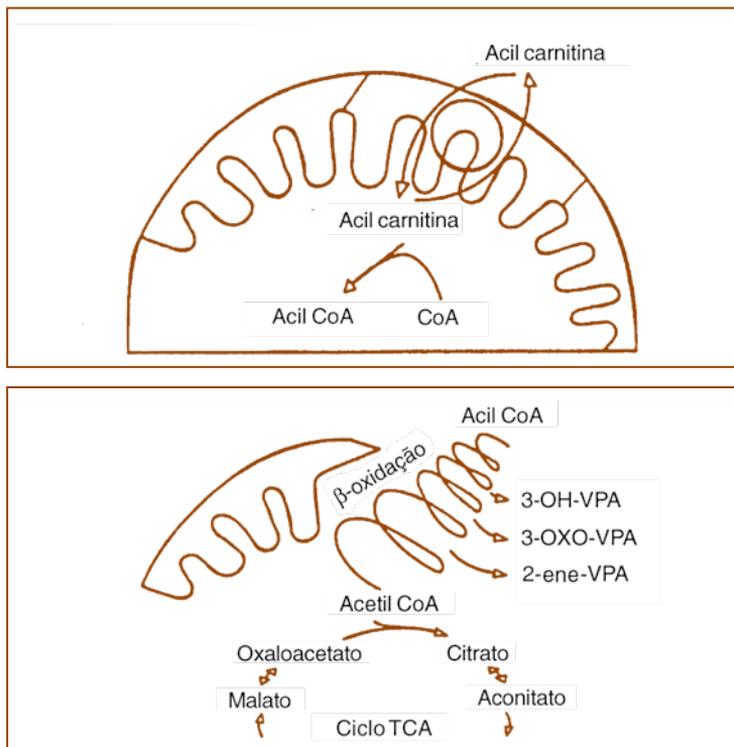


Figura 4. O metabolismo de valproato nas mitocôndrias é dependente de carnitina (ácido 3-hidróxi-4-N-trimetilaminobutírico), substância obtida na dieta (carne e laticínios) e síntese endógena (lisina e metionina). A betaoxidação mitocondrial origina metabólitos como 3-hidróxi-valproato, 3-oxo-valproato e 2-ene-valproato¹⁰.

Interações medicamentosas

Alterações induzidas por valproato na farmacocinética de outros fármacos antiepilépticos

Fenobarbital

Desde a introdução do VPA, tem-se observado que esse agente, quando administrado a pacientes em uso de PB, promove sedação, que diminui com o decréscimo da dose de PB. Com a administração de VPA, os níveis séricos de PB são aumentados e sua meia-vida apresenta acréscimo de 15% a 70%. Tal fato se deve ao fato de VPA inibir a biotransformação de PB para metabólitos oxidados. No entanto, essa interação não ocorre em todos os pacientes. Há algumas evidências sugerindo que aqueles que recebem doses mais elevadas de PB estão mais propensos a apresentar elevação dos níveis séricos desse fármaco.

Fenitoína

VPA causa queda na concentração plasmática total de PHT, por provável competição pela ligação às proteínas plasmáticas. Esses dois fármacos circulam altamente ligados às proteínas (cerca de 90%). Esse deslocamento pode elevar a fração livre de PHT e causar intoxicação. Este fenômeno denomina-se neurotoxicidade paradoxal, ou seja, o nível cerebral de PHT (dependente do medicamento livre) aumenta, enquanto seu nível plasmático total diminui.

Etossuximida

Embora esta seja uma associação frequente, há poucos estudos sobre essa interação, provavelmente de natureza farmacodinâmica. Por outro lado, VPA aumenta os níveis de ESM, possivelmente por inibir sua oxidação.

Carbamazepina

Sintomas como sedação, náuseas, diplopia e estados confusionais podem ocorrer quando VPA

se associa à CBZ, sugerindo elevação dos níveis plasmáticos desse último fármaco. Tais sintomas desaparecem com a redução ou suspensão da CBZ e têm sido atribuídos à inibição, pelo VPA, do metabolismo da CBZ-epóxido ou à competição pela ligação às proteínas plasmáticas. CBZ é moderadamente ligada às proteínas (75%) e um aumento da fração livre, semelhante ao fenômeno observado com PHT, poderia explicar esse fato. Caso ocorram sintomas de intoxicação quando se acrescenta VPA a CBZ, deve-se monitorar os níveis de CBZ-epóxido e a fração livre de CBZ.

Benzodiazepínicos

VPA é frequentemente associado a benzodiazepínicos (diazepam, nitrazepam, clonazepam e clobazam), pois esses dois tipos de fármacos são indicados para os mesmos tipos de crises. VPA não altera níveis séricos de benzodiazepínicos. Jeavons e Clark¹¹ referiram uma interação importante e preocupante, ou seja, o desencadeamento do estado de mal de ausência em 5 de 12 pacientes que estavam recebendo VPA e clonazepam. Essa interação tem razões desconhecidas e parece excepcional, pois não tem sido relatada frequentemente desde sua descrição.

Lamotrigina

VPA bloqueia a glicuronidação de LTG, aumentando sua concentração sérica. A meia-vida de LTG, de 15 a 50 horas em monoterapia, eleva-se para 30 a 90 horas em pacientes que recebem VPA. Descreveu-se aumento na concentração de LTG de até 164%. Por incrementar a formação de metabólitos reativos, como os arenos, *rash* cutâneo e outras reações de hipersensibilidade, que podem ser graves, são mais comuns em pacientes que recebem a combinação desses dois fármacos. A associação de LTG a VPA deve ser administrada em doses muito baixas e de forma muito lentamente progressiva. Essa associação revelou-se útil no tratamento de crises refratárias. Pacientes que não

obtiveram controle de crises com doses máximas toleradas de VPA ou LTG em monoterapia podem alcançar o controle delas quando esses dois fármacos são combinados. Essa interação farmacodinâmica acarreta o risco de potencialização recíproca de eventos adversos, particularmente tremor, exigindo a redução das doses desses agentes¹².

Topiramato

TPM pode elevar o risco de efeitos adversos associados a VPA, incluindo aumento dos níveis de amônia séricos e encefalopatia por hiperamonemia, atribuída ao incremento dos níveis do metabólito tóxico 4-ene-VPA, elevação das transaminases, apatia e hipotermia.

Lítio

Neste caso, por possível interação farmacodinâmica, pode haver neurotoxicidade do lítio.

Alterações induzidas por outros fármacos antiepilépticos na farmacocinética do valproato

Vários FAEs tradicionais, como PB, PHT, CBZ e primidona, são indutores do sistema microsomal hepático e, quando administrados a pacientes que recebem VPA, promovem diminuição de seu nível sérico por indução de seu metabolismo. VPA pode ter a meia-vida reduzida à metade quando associado a esses FAEs, sendo frequentes flutuações em seus níveis séricos.

Por outro lado, fármacos indutores enzimáticos podem alterar o metabolismo do VPA, aumentando os metabólitos 4-ene-VPA e 2-4-ene-VPA, responsáveis pela maior incidência de hepatotoxicidade e teratogenicidade (principalmente 4-ene-VPA) em pacientes que estejam recebendo politerapia (Figura 5).

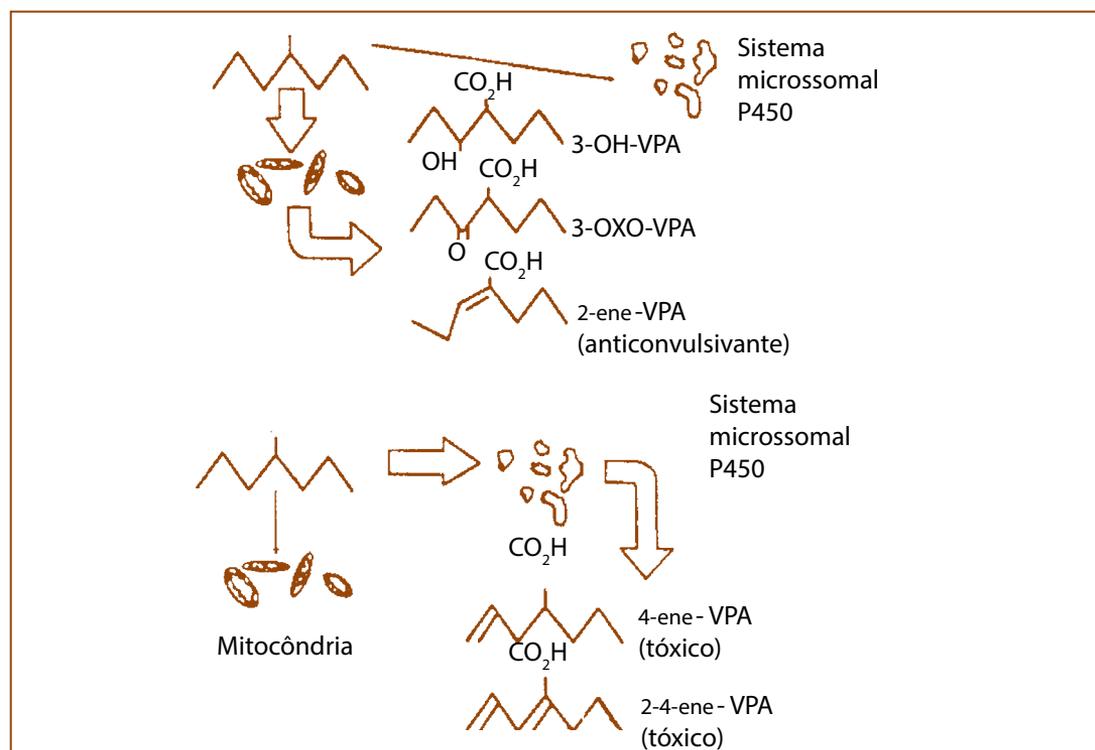


Figura 5. Politerapia com fármacos indutores do sistema microsomal P450 podem desviar parte substancial do metabolismo de valproato de seu metabolismo mitocondrial para o sistema microsomal P450 por eles induzido, levando ao acúmulo de 4-ene-valproato e 2-4-ene valproato, metabólitos tóxicos¹⁰.

Interações do valproato com outros fármacos

A interação mais conhecida é com ácido acetilsalicílico (AAS), substância que, como o VPA, é altamente ligada a proteínas plasmáticas (90%). AAS pode competir com VPA pelas proteínas e elevar níveis de VPA livre. AAS também altera o metabolismo de VPA por competir com ele pela oxidação mitocondrial. Essa interação pode promover incremento da produção de 4-ene-VPA com consequente hepatotoxicidade.

Por competir pela ligação a proteínas, isoniazida pode elevar os níveis de VPA. Haloperidol, clorpromazina e fluoxetina aumentam os níveis de VPA. Álcool tem efeito neurotóxico sinérgico com VPA.

Outros FAEs tradicionais, como PB, PHT e CBZ, por induzirem o sistema microsomal, diminuem consideravelmente os níveis séricos de ciclosporina. VPA não altera as concentrações desse agente, sendo considerado uma alternativa a pacientes que necessitam de imunossupressão. Diferentemente dos fármacos indutores do sistema microsomal P450, VPA não acentua o metabolismo de hormônios, como contraceptivos orais.

Efeitos adversos

Há dois tipos de reações: os efeitos adversos relacionados à dosagem e as reações idiossincrásicas, ou seja, reações individuais mediadas pela formação de metabólitos ou respostas anormais de determinados órgãos decorrentes de prováveis características genéticas.

Efeitos relacionados à dose

Gastrintestinais

Em geral, anorexia, náuseas e vômitos são observados no início da terapia. Ocorrem em até 42% dos pacientes, sendo transitórios. Vários investigadores sugerem que se pode evitar esses

efeitos com a introdução de VPA em doses baixas e elevação gradativa até níveis de manutenção. Deve-se lembrar ainda que por suas propriedades higroscópicas, a absorção de ácido valproico/valproato de sódio é rápida, em uma a duas horas em jejum e em quatro a cinco horas se ingeridos com alimentos. Náuseas e vômitos ocorrem mais comumente em uma a duas horas após a dose, quando o nível de pico sérico é alcançado, o que sugere ser esse efeito decorrente de ação do centro emético no tronco encefálico. A administração do fármaco durante ou após as refeições minimiza esse efeito adverso.

A formulação em drágeas revestidas de liberação entérica administrada após as refeições pode minimizar tal efeito. Divisão da dose em várias ingestas pode ser outra medida adequada. Por não ser um composto higroscópico e, consequentemente, apresentar absorção lenta, divalproato cursa com menor incidência desse efeito, o qual, algumas vezes, é o principal limitante da administração de VPA.

Até 40% dos pacientes tratados com VPA podem apresentar elevação das enzimas hepáticas, especialmente das transaminases, sem manifestações clínicas. Até um certo limite, esse fenômeno relaciona-se à dosagem, é transitório e parece decorrer de indução hepática e não representar hepatotoxicidade.

Ganho de peso

Observado em 8% a 57% dos pacientes, ganho excessivo de peso pode requerer a suspensão da terapêutica. Parece decorrer da estimulação do apetite e, nesse caso, a redução na ingesta calórica pode reverter esse efeito ou, ainda, ser dependente do aumento na disponibilidade de ácidos graxos de cadeia longa devido à competição com VPA pela ligação às proteínas séricas. Sugeriu-se que ganho de peso poderia decorrer de alterações metabólicas em razão da diminuição da betaoxidação dos ácidos graxos e do aumento da insulina

ou da leptina. Ganho excessivo de peso pode ser um dos substratos da síndrome metabólica/reprodutiva verificada principalmente em algumas mulheres. Pode ainda ocorrer edema periférico, por razões desconhecidas, contribuindo para o ganho de peso.

Pele e anexos

Rash cutâneo é observado excepcionalmente. A redução na dosagem pode ser suficiente para controlar esse efeito. Porém, se o paciente apresentar outros sinais de hipersensibilidade sistêmica, será necessário suspender a terapêutica. Os fios dos cabelos podem tornar-se mais finos e apresentar queda em 2,6% a 12% ou até em 50% dos pacientes. Ao ressurgirem, poderão apresentar coloração e textura alteradas, assumindo aspecto encaracolado. Há semelhanças com o aspecto dos cabelos na doença de *kinky hair*. Pouco se sabe sobre sua fisiopatogenia, se é um efeito relacionado à dosagem ou à duração da terapêutica. Pode ser minimizado com a redução na dosagem. Tais alterações parecem decorrer da ação quelante do VPA com metais e poderiam ser prevenidas com o uso de complexos polivitamínicos contendo zinco na dose de 30 mg diários para adultos. Outras hipóteses aventadas incluem hipotireoidismo subclínico, conhecida causa de alopecia, e ainda deficiência de biotinidase, visto que a suplementação de biotina, na dose diária de 10 mg, promoveu melhora em sintomas de *rash* cutâneo, prurido e queda de cabelos atribuídos ao uso crônico de VPA em uma série de pacientes (Figura 6)¹³.

Sistema nervoso

Tremor fino das mãos, semelhante ao tremor essencial, ocorre em cerca de 10% dos pacientes que recebem VPA. Trata-se de um efeito relacionado à dosagem e raramente é suficientemente importante para exigir suspensão do fármaco. A redução na dosagem e a redistribuição das ingestas da medicação minimizam esses efeitos. Sugere-se tratamento com propranolol.

Quando comparado a outros FAEs, VPA tem efeitos adversos mínimos relacionados a sedação (fundamental em 2% dos pacientes), ataxia e efeitos cognitivos. Sedação é um efeito incomum e VPA tem menor efeito adverso sobre as funções cognitivas do que PB, PHT e primidona.

Denominada encefalopatia por VPA, encefalopatia aguda raramente é observada. Caracteriza-se por sedação acentuada, estupor ou coma instalados nas primeiras semanas (mais raramente nos primeiros meses) após a administração inicial do fármaco. O EEG mostra atividade lenta de voltagem elevada e o quadro é rapidamente revertido com a suspensão do VPA. Em alguns desses casos, as concentrações séricas de VPA e os níveis de amônia se encontram nos limites normais. No entanto, hiperamonemia e deficiência de carnitina com lesões nas organelas celulares, especialmente das mitocôndrias, têm sido implicadas como possíveis mecanismos fisiopatogênicos. Verifica-se hiperamonemia subclínica em até 50% dos pacientes que recebem VPA, especialmente em politerapia. A monitoração crônica dos níveis de amônia não é necessária. VPA não deve

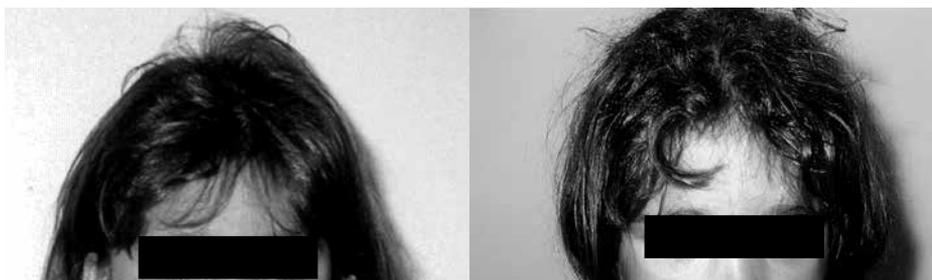


Figura 6. Alterações nos cabelos iniciadas dois meses após introdução de valproato até 30 mg/kg/dia (NS = 72,4 µg/ml)¹⁴.

ser administrado a pacientes com suspeita de doença mitocondrial nem àqueles que apresentam piora das crises com VPA, devendo-se suspeitar de um erro inato do metabolismo, principalmente de alterações no ciclo da ureia. Não se deve prescrever VPA a pacientes com doenças hepáticas. Algumas vezes, a deficiência de ornitina transcarbamilase é revelada pela administração de VPA, que promove encefalopatia com hiperamonemia, muitas vezes grave e até mesmo fatal.

Pseudoatrofia cerebral, alteração raramente observada, consiste no alargamento dos ventrículos, cisternas e sulcos cerebrais decorrente do uso de VPA. Trata-se de um quadro reversível, semelhante ao observado durante o tratamento dos espasmos infantis com hormônio adrenocorticotrófico, embora em alguns pacientes a anormalidade à tomografia não tenha regredido após a interrupção do fármaco. Pode ser associada a deterioração cognitiva, quadro parkinsoniano ou outros sinais extrapiramidais, piramidais ou cerebelares, sinais sugestivos de encefalopatia crônica¹⁵. Os supostos mecanismos dessas alterações, associadas a níveis elevados de VPA, incluem modificação no eixo hipófise-suprarrenal, alterações metabólicas ou da permeabilidade da barreira hemoencefálica, além de hiperamonemia (Figura 7).

Alterações endócrinas

Irregularidade menstrual, amenorreia, ovários policísticos e hiperandrogenismo podem ser verificados em mulheres epiléticas. Na série de Isojärvi et al.¹⁶, 80% das mulheres com epilepsia tratadas com VPA antes dos 20 anos de idade tinham ovários policísticos ou hiperandrogenismo. Embora alterações na concentração de GABA em nível hipotalâmico possam explicar esse fato, outros mecanismos, como inibição da aromatase, enzima responsável pela conversão de testosterona para estradiol em nível ovariano, também podem ser implicados. O mesmo grupo de autores, em publicações posteriores^{17,18}, sugeriu que VPA induz uma síndrome metabólica caracterizada por obesidade centrípeta, hiperinsulinemia, anormalidades lipídicas, ovários policísticos e hiperandrogenismo e referiu que a terapia com VPA promoveu ganho progressivo de peso em 50% de um grupo de mulheres que receberam esse fármaco, que se associou a hiperinsulinemia e níveis baixos de proteína ligadora de insulina 1, que poderiam levar a hiperandrogenismo e ovários policísticos. Em 12 mulheres, um ano após a substituição de VPA por LTG, ocorreu reversibilidade

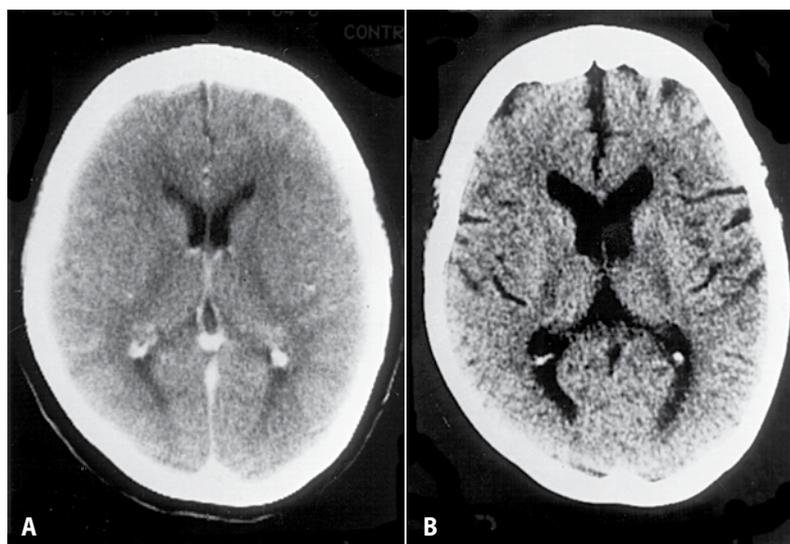


Figura 7. Atrofia cortical verificada em paciente com epilepsia mioclônica juvenil em uso de valproato. Tomografia normal em 1989 (A), quando da introdução de VPA, e em 1993 (B), em vigência de deterioração cognitiva.

de 20 para 11 ovários policísticos. Esses estudos suscitaram grande interesse e promoveram muita discussão. Sabe-se que mulheres com epilepsia apresentam maior incidência de alterações reprodutivas e metabólicas. Para alguns¹⁹, enquanto FAEs indutores do sistema microssomal P-450 protegeriam contra os efeitos do hiperandrogenismo por aumentar os níveis da globulina carreadora de hormônios sexuais, VPA, um inibidor enzimático, teria efeito oposto. Estudos posteriores sugeriram risco aumentado para distúrbios hormonais em mulheres com epilepsia generalizada idiopática e uso de VPA²⁰, havendo indicações para monitoração cuidadosa das mulheres que apresentam ganho de peso e/ou sinais de disfunção hormonal.

Reações idiossincrásicas

Efeitos hematológicos

Os efeitos mais comumente observados são plaquetopenia e inibição da agregação plaquetária. Plaquetopenia se relaciona à dose e pode causar hematomas, epistaxes e sangramento durante cirurgias. Contagem de plaquetas entre 100 mil e 200 mil é comum e deve ser monitorada sem intervenção. Pode-se observar neutropenia, redução do fator de von Willebrand, depleção de fibrinogênio e até supressão da medula óssea.

Os efeitos hematológicos possuem pequena importância clínica, exceto em pacientes que serão submetidos à cirurgia. Aplicáveis a todos os procedimentos cirúrgicos, esses cuidados devem ser especialmente lembrados a candidatos à cirurgia de epilepsia, em todos os procedimentos nos quais não há visualização direta, como colocação de eletrodos esfenoidais, nasofaríngeos ou intracranianos. Tem-se aconselhado interromper a terapêutica com VPA duas semanas antes da cirurgia, embora alguns autores, ao analisarem séries de pacientes submetidos à cirurgia de epilepsia, tenham referido que não é necessário suspender VPA antes de procedimentos cirúrgicos^{21,22}.

Hepatotoxicidade

Dreifuss et al.²³ publicaram uma revisão sobre os casos de óbitos por hepatotoxicidade causada por VPA nos Estados Unidos. A incidência geral foi de 1:10.000, e crianças muito jovens, abaixo de dois anos de idade, foram as mais vulneráveis à disfunção hepática fatal, especialmente quando se administrou VPA em regime de politerapia (incidência de 1:500). O risco diminuiu com a idade (em crianças com mais de dois anos de idade, que estavam recebendo VPA em regime de politerapia, a incidência foi de 1:12.000). Quando VPA foi administrado em monoterapia, em todas as faixas etárias, a incidência de insuficiência hepática fatal foi de 1:37.000.

Essa reação ocorre usualmente nos primeiros três meses da terapêutica, embora possa acontecer mais tardiamente. Nesse tempo, deve-se monitorar enzimas hepáticas e a função de síntese hepática, como níveis de fibrinogênio e tempo de protrombina.

As crianças que tiveram reação hepática fatal apresentavam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, anormalidades congênitas e epilepsia refratária a FAEs. Alguns desses casos podem representar exemplos de polioidistrofia de Alpers (disfunção neuronal progressiva da infância com doença hepática), em que as manifestações de envolvimento hepático foram precipitadas por VPA. Três dos pacientes da série de Dreifuss tinham irmãos que também apresentaram insuficiência hepática fatal e nunca receberam VPA.

O mecanismo responsável por essa reação parece envolver o metabólito 4-ene-VPA, a qual, sob aspecto histológico, é diferente de outras infiltrações granulomatosas por hipersensibilidade a medicamentos. O quadro histológico hepático caracteriza-se por esteatose microvesicular com necrose semelhante à observada na síndrome de Reye e na doença dos vômitos da Jamaica. Essa última é causada pelo acúmulo de ácido metileno-ciclopropil. O metabólito 4-ene-VPA induz

esteatose microvesicular em animais e sua formação é influenciada pelo sistema microsomal P-450. Esse fato pode explicar por que a hepatotoxicidade de VPA ocorre mais frequentemente em pacientes em politerapia com FAEs. Fármacos indutores do sistema P-450 desviarão o metabolismo de VPA para esse sistema com acúmulo de metabólitos tóxicos.

Testes de função hepática não são úteis na antecipação dessa reação, pois significativa porcentagem de pacientes que recebem VPA apresentará elevação transitória dos níveis de transaminases séricas quando da introdução da terapêutica. No entanto, níveis crescentes dessas enzimas no início do tratamento devem alertar para a possibilidade de suspensão do fármaco.

Verificou-se significativa diminuição na descrição de casos de hepatotoxicidade após a caracterização do quadro e a adoção de algumas regras, como: não administrar VPA em politerapia a crianças com menos de três anos de idade, pacientes com história de doença hepática e/ou história familiar de crianças com doença hepática; VPA deve ser administrado em doses baixas, devendo-se evitar o uso concomitante de AAS; sintomas de vômitos, cefaleia, edema, icterícia e crises epiléticas, especialmente após doença febril, devem ser encarados como potencialmente graves; é importante acentuar que nem toda hepatotoxicidade é fatal e a suspensão imediata do fármaco e tratamento de suporte podem tornar o quadro hepático reversível. A administração de carnitina, por via intravenosa, tem sido considerada nessa situação.

Pancreatite

Durante a administração de VPA, pode ocorrer elevação transitória e assintomática dos níveis de amilase sérica. Há relatos de casos raros de pancreatite hemorrágica aguda (incidência 1:40.000). Em pacientes que referem dor abdominal em uso de VPA, é necessário dosar os níveis séricos de

amilase e lipase pancreáticas. Essa reação grave pode surgir em qualquer época do tratamento, embora mais frequentemente nos três primeiros meses da terapêutica. Parece ocorrer especialmente em pacientes com menos de 20 anos e pode ser consequente a uma doença intercorrente ou a procedimentos cirúrgicos, não sendo relacionada à dose nem a concentrações séricas²⁴.

Teratogenicidade

A FDA considera VPA como categoria de risco D (evidência positiva de riscos para fetos humanos; benefícios potenciais podem ainda justificar seu uso durante a gestação). VPA pode causar malformações congênitas maiores, como defeitos de fechamento do tubo neural (1% a 2%), malformações cardíacas e defeitos craniofaciais. A síndrome de VPA fetal inclui alterações faciais menores e alterações esqueléticas. Também se verificou comprometimento cognitivo de crianças. A gestação deve ser planejada e envolve as seguintes recomendações: suplementação com ácido fólico 5 mg pelo menos três meses antes da concepção; não utilização de VPA em politerapia; redução da dose de VPA a 700 mg/dia ou menos, pois até esse valor o risco de malformações congênitas é similar ao de outros FAEs²⁵. Embora discutida, a divisão da dose diária em três ou mais ingestas, visando minimizar picos séricos e desvios de rota ao P450 com formação de metabólitos tóxicos, é recomendada por muitos. A depuração de VPA eleva-se na gestação, algumas vezes exigindo ajuste de dose. Na amamentação, os níveis de VPA no leite atingem valores de 4% a 10% dos níveis plasmáticos maternos e 4% a 12% no lactente.

Alterações metabólicas

VPA induz hiperamonemia arterial, presumivelmente por uma ação no nível renal. A maioria dos pacientes é assintomática e não apresenta sinais de disfunção hepática. VPA pode causar hiperglicinemia e hiperglicinúria. Foram ainda re-

latados aumento no colesterol total e diminuição dos níveis séricos de carnitina. Suplementação com L-carnitina é recomendada a pacientes com síndrome de deficiência de carnitina secundária, hiperamonemia associada a VPA, com fatores de risco para alterações hepáticas e renais induzidas por VPA, a crianças e lactentes em uso de VPA, a pacientes em dieta cetogênica com hipocarnitnemia, a pacientes em diálise e a prematuros que recebem nutrição parenteral.

Considerações finais

VPA é um FAE de amplo espectro efetivo em todos os tipos de crises e epilepsias. É considerado agente de primeira linha para tratar epilepsias generalizadas idiopáticas, criptogênicas e sintomáticas. É mais eficaz que LTG e mais bem tolerado que TPM em pacientes com epilepsias generalizadas e não classificadas. VPA é menos efetivo que CBZ no tratamento das crises parciais, apenas agravando crises no contexto de superdosagem, encefalopatia ou alterações hepáticas ou metabólicas. O risco de efeitos adversos graves, principalmente em mulheres em idade fértil, lactentes e idosos, deve sempre ser considerado.

Referências bibliográficas

1. Löscher W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. Antiepileptic drugs. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 767-79.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1016-26.
3. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.
4. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study n. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*. 1992;327:765-71.
5. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ on behalf of the Adult EPITEG Collaborative Group. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:682-7.
6. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trail of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy: the Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:97-108.
7. Willmore LJ, Shu V, Wallin B and the M88-194 Study Group. Efficacy and safety of add-on divalproex sodium in the treatment of complex partial seizures. *Neurology*. 1996;46:49-53.
8. Snead OC, Miles MV. Treatment of status epilepticus in children with rectal sodium valproate. *J Pediatr*. 1985;106:323-5.
9. Waterhouse E. Intravenous valproate for pediatric status epilepticus. *Epilepsy Curr*. 2003;6(3):208-9.
10. Willmore LJ. Pharmacokinetics of the antiepileptic drugs. Reunión da American Academy of Neurology, 1994.
11. Jeavons PM, Clark JE. Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br Med J*. 1974;2(5919):584-6.
12. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res*. 1997;26(3):423-32.
13. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, et al. Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1359-62.
14. Sousa PS, Cabral GS. Hair changes associated with chronic valproate therapy. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2003;9(3):181-4.
15. Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, et al. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia*. 1998;39(1):27-32.
16. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*. 1993;329:1383-8.
17. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39(5):579-84.

18. Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 1998;43(4):446-51.
19. Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy; epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol*. 1996;39:559-60.
20. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 2002;52(6):696-7.
21. Anderson GD, Lin YX, Berge C, et al. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg*. 1997;87(2):252-6.
22. Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, et al. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1996;37(1):98-101.
23. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*. 1987;37:379-85.
24. Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia*. 1993;34(1):177-83.
25. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609-17.

8

Benzodiazepínicos A importância no tratamento agudo de crises epilépticas

Patricia Braga

Mestre em Ciências Médicas, Professora Adjunta de Neurologia, Instituto de Neurologia, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Montevidéo, Uruguai.

Alicia Bogacz

Neurologista e Neurofisiologista. Integrante da Seção de Epilepsia do Instituto de Neurologia, Montevidéo, Uruguai.

Desenvolvidos em 1933, os benzodiazepínicos (BZDs) não foram clinicamente utilizados até a década de 1960, quando o clordiazepóxido, com o nome comercial *Librium*®, introduzido em 1957 por Sternbach, foi utilizado como agente ansiolítico. Clordiazepóxido foi o primeiro BZD amplamente prescrito e utilizado. Diazepam (DZP) foi introduzido em 1961 e nitrazepam (NZP), em 1963, também por seu efeito ansiolítico e indutor de sono.

Os BZDs foram utilizados pela primeira vez no tratamento das epilepsias em 1965, quando Henry Gastaut administrou DZP por via intravenosa (IV) para controlar o estado de mal epiléptico¹. A partir disso, os BZDs revolucionaram o tratamento de emergência dos eventos epilépticos e, ainda hoje, com o avanço e o desenvolvimento de novos compostos, representam um grupo de fármacos antiepilépticos (FAEs) potente e importante, sendo ampla e frequentemente prescritos.

Estrutura química

Os primeiros BZDs utilizados com efeito antiepiléptico pertenciam ao grupo dos 1,4-benzodiazepínicos. Em 1979 foi descoberto que o clobazam (CLB), um 1,5-benzodiazepínico, também possuía propriedades antiepilépticas (Figura 1). Os BZDs apresentam uma grande vantagem farmacocinética

ca pelo fato de serem altamente lipossolúveis e penetrarem rapidamente no sistema nervoso central (SNC). Além disso, possuem a propriedade de se ligar a receptores específicos, o que facilita a compreensão de sua farmacodinâmica e, consequentemente, de sua utilidade clínica.

Mecanismos de ação

No SNC, existem sítios receptores com afinidade elevada por BZDs, localizados nos receptores do neurotransmissor inibitório mais comum, o ácido gama-aminobutírico (GABA), que, liberado pelos neurônios GABAérgicos, se liga a dois receptores: GABA_A e GABA_B. Os sítios de ligação a BZD se encontram nos receptores GABA_A. O receptor GABA_A (Figura 2) é uma proteína macromolecular pentamérica transmembrana localizada nas proximidades das sinapses, onde forma um canal seletivo para o íon cloro. Nele, há sítios aos quais se ligam o GABA, os BZDs, os barbitúricos, os esteroides, os anestésicos e também substâncias pró-convulsivantes, como β -carbolinas e picrotoxina, entre outras.

O receptor GABA_A é formado por cinco subunidades que se combinam de forma variável, a partir de um arsenal de opções (subunidades α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , θ , ρ 1-3), codificadas por genes diferentes, repartidos nos *loci* 4p12, 5q34,

15q11 e 2q12. Os diferentes subtipos de receptores assim constituídos apresentam propriedades fisiológicas diferentes, variantes nos sítios alostéricos e distintas afinidades de ligação. O sítio para BZD encontra-se na ligação das unidades α - γ e suas propriedades fisiológicas variam segundo o tipo de subunidade envolvida. Quando se trata da

subunidade $\alpha 1$, sua ativação pelos BZDs promove ações sedativa e antiepiléptica, enquanto a ativação da subunidade $\alpha 2$ determina efeitos predominantemente ansiolítico e relaxante muscular. Os receptores formados pelas subunidades $\alpha 4$ ou $\alpha 6$, ou, ainda, aqueles que não incluem uma subunidade γ são insensíveis aos BZDs.

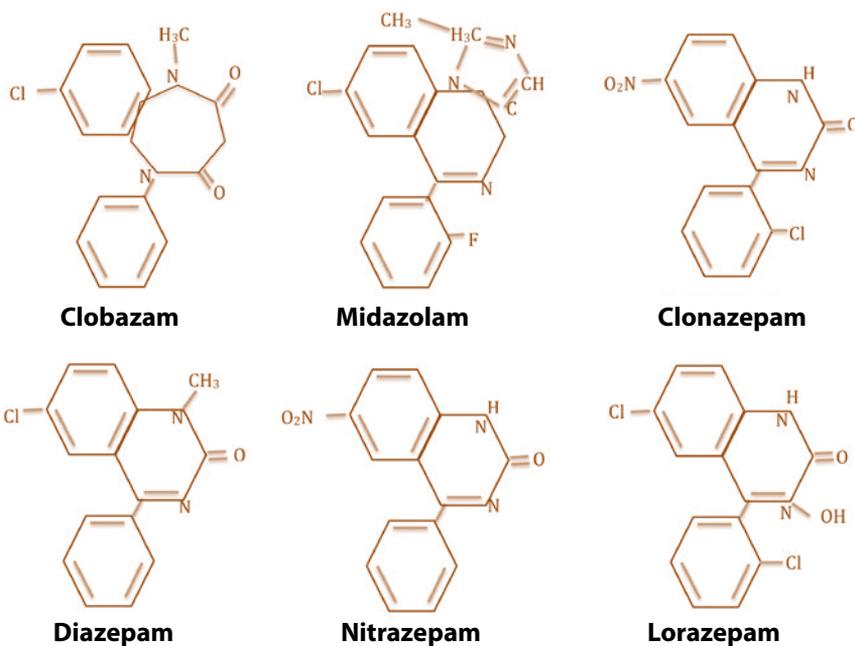


Figura 1. Estrutura química dos benzodiazepínicos com ação antiepiléptica.

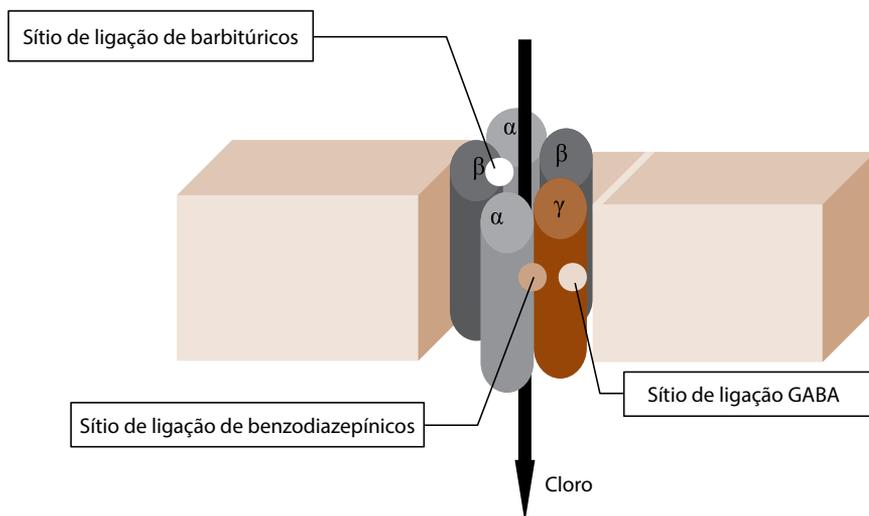


Figura 2. Esquema representando a composição mais frequente do receptor transmembrana GABA A no nível do sistema nervoso central e os locais de ligação relacionados à epilepsia.

O subtipo mais frequente de receptor GABA_A no SNC humano é o formado por duas subunidades $\alpha 1$, duas subunidades $\beta 2$ e uma subunidade $\gamma 2$. É importante considerar que a distribuição dos diferentes subtipos de receptores no SNC é heterogênea, já que nem todos os neurônios apresentam todos os tipos de subunidades. Assim, há um predomínio de receptores com subunidades $\alpha 1$ no giro dentado e tálamo, enquanto no hipocampo predominam as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$. A subunidade $\alpha 6$ se expressa nas células granulares do cerebelo. Finalmente, embora os barbitúricos e os BZDs tenham ação GABAérgica, apresentam mecanismos de ação diferentes: enquanto os barbitúricos prolongam o tempo médio de abertura do canal, os BZDs aumentam sua frequência de abertura.

Os BZDs exercem também outras ações diferentes das mediadas pelo receptor GABA_A. Como a fenitoína e a carbamazepina, os BZDs bloqueiam as descargas mantidas de frequência elevada. O mecanismo desse tipo de ação é incerto, sendo observado apenas em concentrações terapêuticas elevadas.

Efeitos em modelos animais

Os BZDs são eficazes como FAEs em modelos experimentais, diminuindo a duração das descargas epileptiformes e restringindo sua propagação. São potencialmente eficazes em prevenir crises induzidas por pentilenetetrazol, picrotoxina e bicuculina. Os BZDs também mostram eficácia contra crises induzidas por *kindling* e no modelo de epilepsia induzido por alumínio, assim como em alguns modelos animais de epilepsia genética, incluindo a epilepsia fotossensível de babuínos e as crises audiogênicas de ratos.

Efeitos em seres humanos

A atividade terapêutica dos BZDs não se restringe a seu potencial antiepiléptico, mas se estende

a ações ansiolítica, hipnótica e relaxante muscular. Para cada uma dessas indicações, recomenda-se um tipo diferente de BZD, segundo suas características farmacocinéticas e seus efeitos colaterais (termo que inclui efeitos desejáveis e não desejáveis e efeitos adversos) particulares². Esses últimos são mediados por diferenças na afinidade a diversos subtipos de receptor GABA_A.

Apesar de sua potente ação antiepiléptica, os BZDs não são utilizados prioritariamente no tratamento profilático de crises recorrentes, em razão do desenvolvimento de tolerância, ou seja, perda de eficácia ao longo do tempo, e da presença de efeitos adversos dependentes da dose. Assim, por seu perfil de ação, os BZDs são fármacos ideais quando utilizados de forma aguda em situações especiais, como no controle de crises repetidas a intervalos curtos (*agrupamentos de crises*), em crises prolongadas e no estado de mal epilético. Entre os BZDs com ação antiepiléptica, o DZP e o clonazepam (CNZ), há mais de duas décadas, são considerados de primeira linha para tratar situações de emergência. Mais recentemente, ao arsenal terapêutico dessas circunstâncias, se agregaram o lorazepam (LZP) e o midazolam (MDL)³⁻⁵.

No entanto, outros BZDs como nitrazepam (NZP) e clobazam (CLB) são utilizados como fármacos adjuvantes no tratamento crônico das epilepsias.

Farmacocinética e formas de administração

De modo geral, os diferentes BZDs compartilham o mesmo mecanismo de ação e perfil de efeitos colaterais. No entanto, são claramente diferenciados por suas propriedades físicas e farmacocinéticas.

A absorção oral é rápida, de aproximadamente 80% da dose para a maioria dos BZDs, embora exista grande variabilidade interindividual, especialmente para NZP. Por serem altamente lipofílicos, os BZDs se distribuem rapidamente,

atravessando a barreira hematoencefálica. Sua metabolização é rápida, por meio do sistema de enzimas microsossomais do fígado, sendo esta dependente do fluxo sanguíneo hepático. A meia-vida de eliminação pode estar significativamente aumentada em pacientes idosos. Ressaltando um caso particular, LZP é distribuído lentamente por sua baixa lipossolubilidade e, mesmo sofrendo metabolização similar em nível hepático, não apresenta nenhum metabólito ativo.

As especificações farmacocinéticas e posológicas dos principais BZDs de uso clínico no tratamento da epilepsia estão resumidas na tabela 1.

Vários BZDs podem ser utilizados por via IV, intramuscular (IM), retal ou sublingual. As soluções para uso IV são as formulações eleitas para tratar o estado de mal epilético, enquanto as administradas por vias IM, retal ou sublingual podem ser também utilizadas em situações de emergência para interromper a evolução de crises repetidas para estado de mal epilético, segundo a situação e o tipo de fármaco disponível. Em alguns casos, a administração oral também pode ser utilizada para abortar agrupamentos de crises. Os BZDs antiepiléticos disponíveis para uso IV são DZP, LZP, MDL e CNZ, embora nem todos estejam disponíveis em todos os países nesse tipo de formulação.

Estão sendo estudadas novas formas de administração, como a bucal (absorção através da mucosa jugal) e IM autoinjetável, assim como sua aplicabilidade e eficácia em situações de emergência, para permitir o manejo pré-hospitalar por equipe paramédica ou por cuidadores e familiares^{6,7}.

DZP deve ser utilizado preferentemente sem diluição, já que precipita em soluções concentradas e reage com o plástico das seringas e o equipo de infusão, o que promove a precipitação do produto. A administração de LZP pode ser realizada sem importar a velocidade de infusão, pois trata-se de um fármaco apenas moderadamente lipos-

solúvel. A infusão contínua não é muito utilizada, uma vez que rapidamente promove o desenvolvimento de tolerância, perdendo o fármaco seu efeito antiepilético em poucas horas.

CLB é relativamente insolúvel e, portanto, não é disponibilizado para uso IV ou IM.

Formulações passíveis de serem utilizadas por via IM foram mais recentemente comercializadas. MDL é um imidazobenzodiazepínico básico e solúvel em água no pH fisiológico. Antes da injeção, o anel benzodiazepínico se encontra aberto, mas após a administração em pH fisiológico, o anel se fecha e o MDL se torna lipossolúvel. Essa troca de solubilidade permite absorver o fármaco por via IM e, a despeito da injeção por essa via, sua penetração através da barreira hematoencefálica é rápida. DZP por via IM autoinjetável parece também efetivo no tratamento de crises repetidas⁶.

Dosificação de níveis plasmáticos

Na prática clínica, não se utilizam aferições séricas de nenhum dos BZDs, seja em situação de emergência, seja no tratamento crônico. O conhecimento das concentrações séricas de DZP se baseia em um número pequeno de casos em crianças, do que se depreendeu que a concentração plasmática de 500 a 700 ng/ml é necessária para controlar as crises. Em um estudo com CLB, não se verificou relação entre níveis plasmáticos e efeito clínico.

Interações farmacológicas

Os BZDs não influenciam a farmacocinética de outros fármacos, mas, de modo geral, todos eles são conhecidos como agentes capazes de potencializar a ação de outros agentes depressores do SNC, como etanol e barbitúricos, ou também de produzir irregularidade respiratória ou depressão do SNC quando associados a anfetaminas ou metilfenidato⁸.

Fármaco	Absorção		Distribuição	Eliminação	Administração em epilepsia			
	Via	Tempo (min)	Meia-vida (min)	Meia-vida (h)	Agudo (A)/crônico (C)	Doses adulto	Crianças (mg/kg)	Velocidade de infusão
DZP	IV	6	24	15 - 20	A: <i>bolus</i> em carga	10 a 20 mg	0,2 a 0,3	2 a 5 mg/min
					Infusão de SF/SG a 5%	50 mg/500 cc		4 a 8 mg/h
	IM	95			-			
	VO	52			A: <i>bolus</i> em carga	0,2 a 0,8 mg/kg	0,2 a 0,3	
	Retal (IV)	17			A*	10 a 30 mg	0,5 a 0,75	
	Supositório	82			A**			
CNZ	IV	1	29	30	A: <i>bolus</i> em carga	1 mg	0,01 a 0,09	30 s
	VO	60 a 240			C: dose média/dia	1,5 a 8 mg	0,05 a 0,2	
CLB	VO	60 a 240	25		C: dose média/dia	10 a 40 mg	0,5 a 1	
MDZ	IV	2	1,5 a 3,5	15	A: <i>bolus</i> em carga	5 a 15 mg	0,15 a 0,3	≤ 4 mg/min
					Infusão de SF/SG a 5%		0,05 a 0,4 mg/kg/h	
	IM	25			A***			
	VO, sublingual	30			-			
	Retal	30			A***			
	Intranasal	20			A	0,1 mg/kg em cada narina		
NZP	VO	60	14 a 31	17	C: dose média/dia	0,5 a 1 mg/kg		
LZP	IV	10	15	120-180	A: <i>bolus</i> em carga	0,07 mg/kg	0,01	Sem limite

* Em situações de emergência, é possível utilizar a formulação intravenosa aplicada por via retal através de uma sonda, que deve ser lavada, em seguida, com soro fisiológico.

** Aplica-se no tratamento agudo, fora do contexto do estado de mal epilético, para tratar ou prevenir crises ante um desencadeante (ver crises febris).

*** Fora do contexto do estado de mal epilético, pode-se administrar uma dose de ataque de midazolam por via IM ou retal.

Tolerabilidade

Efeitos adversos dependentes da dose

Os principais efeitos adversos dos BZDs se associam à magnitude da dose e/ou da velocidade de administração, sendo, portanto, mais importantes nas situações de emergência, sendo verificados quando da administração IV rápida de doses elevadas. Dessa forma, a administração IV de DZP, MDL e CNZ acarreta risco de hipotensão arterial e depressão respiratória, o qual é mais acentuado quando são associados a fenobarbital no tratamento de pacientes em estado de mal epiléptico secundário a uma lesão e em pacientes idosos. No entanto, tais complicações são raras,

sendo, por sua distribuição lenta, mais frequentemente verificadas quando se administra LZP. Há, ainda, maior risco de agitação, confusão, alucinações e tremor.

No período de introdução de CNZ, pode-se observar como efeito paradoxal o aumento do número de crises epilépticas, particularmente em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut.

Na administração crônica, os diferentes BZDs compartilham a maioria dos efeitos adversos, que incluem sonolência, sedação, hipotonia e debilidade musculares, ataxia, borramento visual, diplopia, além de transtornos cognitivo-comportamentais, como déficit atencional, hiperatividade, irritabilidade e agressividade (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos adversos maiores e menores dependentes da dose dos diferentes benzodiazepínicos usados em epilepsia, em relação a fatores de risco conhecidos para sua ocorrência

	Fatores de risco	Efeitos maiores	Efeitos menores
Diazepam	Associação com fenobarbital, estado de mal epiléptico, lesão cerebral grave, aguda, velocidade de infusão rápida	Hipotensão arterial, depressão respiratória, sedação	Fadiga, sonolência, ataxia, distúrbio de comportamento, borramento visual, diplopia, hipotonia
Lorazepam		Depressão respiratória e hipotensão são raras	Sedação é comum, mas coma ou sedação prolongada são raros. Agitação, confusão mental, alucinações, tremor, ataxia
Midazolam	Estado de mal epiléptico prolongado ou complicado por lesão cerebral	Apneia	Sonolência, ataxia
Clonazepam	Lesão cerebral aguda, fenobarbital, pacientes idosos	Hipotensão arterial; depressão respiratória	Sonolência, ataxia e alterações do comportamento (hipercinesia, agitação, agressividade), hipotonia, disartria, zumbido, hipersecreções salivar e brônquica
	Síndrome de Lennox-Gastaut	Efeito paradoxal	
Clobazam			Sonolência, tontura, ataxia, incoordenação, fadiga, alterações comportamentais (irritabilidade, agressividade, hiperatividade), debilidade muscular, déficit de atenção
Nitrazepam			Sonolência, ataxia, depressão de funções cognitivas, hipotonia, aumento de salivação, agressividade, hiperatividade

Efeitos adversos associados à via de administração

A infusão IV de BZDs pode causar trombose venosa local, flebite e dor no local da injeção. MDL por via intranasal pode produzir reações locais, como irritação da mucosa, ardência e lacrimejamento, as quais podem ser evitadas ou minimizadas mediante a instilação prévia de lidocaína tópica a 4%.

Efeitos idiossincrásicos

Não há evidências relacionadas a efeitos tóxicos em nível hematológico, hepático ou renal. As reações de hipersensibilidade aos BZDs são muito raras⁹. Vários estudos mostraram que CLB é bem tolerado, inclusive em crianças¹⁰, e determina reações idiossincrásicas de significado clínico infrequentemente¹¹. Por outro lado, não se associa à reatividade cruzada¹². No entanto, há um relato recente da FDA advertindo do risco de desenvolvimento de reações cutâneas maiores por CLB, o qual é estimado em 6/10.000 pacientes e manifesta-se fundamentalmente nas primeiras oito semanas após a introdução do fármaco¹³. Efeitos idiossincrásicos menores incluem aumento de hormônio do crescimento e dos níveis de testosterona por DZP, o qual pode também exercer influência variável no apetite e peso. Há relato de aumento de peso associado ao uso de CLB.

Tolerância

Vários trabalhos sugerem que DZP pode perder parte de sua ação antiepiléptica em um período de quatro a seis meses, fato observado em aproximadamente 40% dos casos. O desenvolvimento de tolerância é também o principal problema em relação ao uso crônico de CLB. Um terço dos pacientes desenvolve tolerância a CNZ, usualmente entre um e seis meses após o início do tratamento. Entre aqueles que desenvolvem tolerância, dois terços respondem a aumentos

subsequentes na dose e o terço restante deixa de responder, independentemente da dose⁹.

O desenvolvimento de tolerância pode ser o resultado de uma adaptação ao efeito dos BZDs no SNC, à redução na concentração plasmática ou a ambos. Estudos mostraram que ocorre redução no fluxo de íons cloro-mediados por GABA, o que parece associar-se à diminuição no número de receptores de BZD.

Uso clínico

Estado de mal epiléptico

O início precoce do tratamento IV com BZD (DZP ou LZP), já na etapa pré-hospitalar, relaciona-se a melhor prognóstico dessa condição¹⁴.

Desde sua introdução para tratamento clínico, DZP foi reconhecido como fármaco eleito para tratar o estado de mal epiléptico, sendo também eficaz quando empregado no tratamento agudo de crises agrupadas ou prolongadas.

Alguns estudos mostraram que LZP é mais eficaz e apresenta menos complicações respiratórias que DZP e, com base nessas características, recomendam seu uso preferencial^{5,14}. Contudo, sua vida útil sem refrigeração é curta¹⁵, o que pode dificultar o acesso a esse medicamento em situações de emergência, particularmente quando usado na fase pré-hospitalar.

MDL é utilizado no tratamento do estado de mal epiléptico, sendo essa a maior indicação desse fármaco. Nessa condição, MDL apresenta vantagens sobre outros BZDs, por sua facilidade de administração, sendo recomendado atualmente como uma opção no tratamento pré-hospitalar por via IM ou bucal^{5,15}. Pode ser utilizado em agrupamentos de crises, em crises prolongadas e na fase prodrômica do estado de mal epiléptico, bem como quando este já está estabelecido¹⁶. Considerando sua farmacocinética, MDL é o BZD mais indicado para infusão contínua no estado de mal epiléptico. No tratamento dessa con-

dição, pode representar uma alternativa na fase que antecede o coma barbitúrico para pacientes com estado de mal epiléptico refratário.

CNZ é utilizado no tratamento agudo de crises epiléticas, sendo também um fármaco eficaz no estado de mal epiléptico, especialmente no estado de mal mioclônico, tônico e de ausências.

De forma prática e dada a mortalidade elevada do estado de mal epiléptico, sugere-se que DZP e MDL possam ser administrados pela comunidade por via retal, por ocasião de uma crise epilética generalizada única, como primeira medida preventiva tentando impedir a instalação do estado de mal epiléptico convulsivo, especialmente naqueles pacientes particularmente predispostos ou com antecedentes pessoais dessa patologia.

Por outro lado, quando as crises são generalizadas e se repetem a curtos intervalos de tempo, ou são muito prolongadas, a administração de MDL bucal é recomendada como tratamento de primeira linha em qualquer idade¹⁷. Alternativamente, deve-se administrar DZP retal, especialmente em crianças⁵, e em adultos, fundamentalmente, MDL por via IM. Por outro lado, se há acesso venoso e a infraestrutura oferece capacidade de ressuscitação, poderia ser aplicado no tratamento do estado de mal epiléptico convulsivo já instalado. Neste, recomenda-se administrar LZP por via IV em qualquer idade, e se não estiver disponível, DZP por via IV. Caso o acesso venoso seja impossível, recomenda-se MDL bucal ou IM.

No tratamento do estado de mal não convulsivo, o uso de BZD por via IV é recomendado, com controle eletroencefalográfico, mantendo-se ou reinstalando o tratamento habitual, se já o recebia, por via oral¹⁷.

Uso crônico

O uso crônico de CNZ na epilepsia tem sido exaustivamente investigado e, embora raramente utilizado com FAE único, é muito usado como adjuvante no tratamento de crises focais,

crises de ausência típicas e atípicas, crises mioclônicas e, eventualmente, em crises tônicas e na síndrome de Lennox-Gastaut¹⁸⁻²⁰. CNZ pode ser eficaz em síndromes mioclônicas específicas como nas epilepsias mioclônicas progressivas, principalmente em combinação com valproato ou fenobarbital. É também eficaz nas epilepsias reflexas².

Como nas demais classes de BZD, um efeito transitório inicial positivo ocorre em pacientes com crises frequentes que iniciam o tratamento com CLB, porém este é mantido a longo prazo em um pequeno grupo desses indivíduos. Resultados satisfatórios podem ser obtidos em pacientes com crises focais, com epilepsia generalizada primária, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias mioclônicas, epilepsias reflexas e no estado de mal elétrico do sono lento. Como a melhora é geralmente temporária, em razão do desenvolvimento de tolerância observada nessa classe de fármacos, CLB pode ser utilizado de forma intermitente por curtos períodos, quando é especialmente importante prevenir crises, como durante uma viagem ou ocasião especial.

NZP é utilizado no tratamento crônico da epilepsia como alternativa de segunda ou terceira linha em grande variedade de crises, como ausências atípicas, crises mioclônicas, síndrome de Lennox-Gastaut²¹, espasmos infantis²² e crises mioclono-astáticas da síndrome de Doose. É ainda eficaz em epilepsias generalizadas primárias e apresenta eficácia moderada na epilepsia focal refratária a outros FAEs. Da mesma forma, pode ser utilizado na profilaxia de crises febris e nas epilepsias reflexas.

Segundo o Guia de tratamento baseado em evidências, publicado pela ILAE (2013) para indicações terapêuticas em diferentes tipos de crises e síndromes epiléticos, entre os BZDs, CNZ é incluído como alternativa potencialmente eficaz em monoterapia, para crises focais de início recente, enquanto CLB é listado para tratamento em crianças²³. De acordo com os parâmetros atu-

ais, não há evidências para uso de BZDs como fármacos de primeira linha em crises generalizadas, fato esse que pode ser relacionado à história do desenvolvimento dos FAEs. Os parâmetros atuais requerem a demonstração de evidências em ensaios clínicos com desenhos específicos, e fármacos como os BZDs, por terem sido introduzidos há décadas, não despertam significativo interesse para essa modalidade de estudos. Há um lugar para CLB como terapia adjuvante ao fármaco de primeira linha inicialmente selecionado¹⁷. Essa consideração inclui explicitamente algumas síndromes especiais, como a síndrome de Dravet, a epilepsia benigna com pontas centrotemporais, a síndrome de Panayiotopoulos e a epilepsia occipital de início tardio na infância (tipo Gastaut). Para pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas, CLB e CNZ são considerados alternativas de terceira linha, uma vez que os fármacos eleitos são administrados em monoterapia e em associação, falhando por ineficácia ou pouca tolerabilidade¹⁷. Segundo a experiência das autoras, o controle satisfatório de crises tônico-clônicas generalizadas e mioclônicas não é infrequente em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil tratados em monoterapia com CNZ, quando fármacos de primeira linha como valproato ou topiramato não são tolerados e/ou não há acesso à levetiracetam.

A interrupção da terapêutica com qualquer BZD, após consumo crônico, deve ser sempre lenta e gradual, realizada ao longo de seis meses (dependendo da dose previamente utilizada), para evitar crises de retirada e/ou sintomas de abstinência¹⁷.

Situações especiais

Crises febris

O tratamento profilático de crises febris simples ou complexas é alvo de discussão²⁴. No caso de indicá-lo, a solução retal de DZP de forma intermitente é o fármaco eleito, sendo preferível

ao tratamento profilático com fenobarbital ou valproato, já que apresenta menos efeitos adversos²⁵. MDL intranasal ou bucal e CNZ são outras opções atualmente utilizadas²⁶.

Anticoncepção, gravidez e lactação

Os BZDs não interagem com contraceptivos hormonais por não serem indutores de enzimas hepáticas, não promovendo redução em sua eficácia^{20,27}.

Durante a gestação, não se aconselha trocar a medicação, especialmente durante as primeiras semanas da gravidez²⁸. No entanto, se é uma gestação planejada, os BZDs (CNZ, CLB) podem representar uma opção, já que não acarretam risco de malformações fetais maiores. No entanto, há alguns relatos de malformações menores, como fenda palatina²⁹. É ainda importante considerar que os BZDs atravessam a barreira placentária, sendo detectados nos recém-nascidos de mães que ingeriram BZD durante a gestação³⁰. Em estudos em mulheres expostas a doses elevadas de BZD, especialmente no terceiro trimestre, verificou-se que os recém-natos podiam apresentar sintomas associados a BZDs, como sedação, hipotonia, sucção débil e apneias³¹.

Por outro lado, BZDs podem ser utilizados pela mãe durante a lactação, uma vez que a secreção destes no leite materno é muito pequena, não sendo necessário suspender a amamentação^{31,32}.

Vírus de imunodeficiência adquirida

Aos pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida, não se recomenda utilizar fármacos indutores enzimáticos, pois podem promover perda da eficácia da terapia antiviral. Embora não existam trabalhos que avaliem as prováveis interações entre BZDs e fármacos antiretrovirais, nem exista recomendação específica a esse respeito, os dados disponíveis garantem o uso de BZDs nesses casos, sem necessidade aparente de ajuste de doses^{33,34}.

Referências bibliográficas

- Gastaut H, Naquet R, Poire R, et al. Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium). *Epilepsia*. 1965;6:167-82.
- Schmidt D. Benzodiazepines. Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 206-14.
- Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Great Britain: Cambridge University Press, 1994.
- Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al.; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): a double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia*. 2011;52(S8):45-7.
- Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, et al. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 (S7):S23-S34.
- Abou-Khalil B, Wheless J, Rogin J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of a diazepam auto-injector administered by caregivers to patients with epilepsy who require intermittent intervention for acute repetitive seizures. *Epilepsia*. 2013;54(11):1968-76.
- Bala R, Khanna S, Pawar PK. Formulation and optimization of fast dissolving intraoral drug delivery system for clobazam using response surface methodology. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013;4(3):151-9.
- Anderson GD, Miller JW. Benzodiazepines. Chemistry, biotransformation, and pharmacokinetics. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 187-205.
- Michelucci R, Tassinari CA. Benzodiazepines. Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 215-23.
- Mills JK, Lewis TG, Mughal K, et al. Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year. *Seizure*. 2011;20(5):402-5.
- Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68(20):1701-9.
- Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*. 2008;71(19):1527-34.
- Clobazam rash: new warning for an old drug. *Medscape Neurology*. 2014.
- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345 (9):631-7.
- Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al.; NETT Investigators. Lessons from the RAMPART study _ and which is the best route of administration of benzodiazepines in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(S6):74-7.
- Fisgin T, Güler Y, Senbil N, et al. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. *J Child Neurol*. 2000;15(12):833-5.
- NICE Clinical guideline 137. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE 2012 Jan (updated Dec 2013) guidance.nice.org.uk/cg137.
- Mikkelsen B, Birket-Smith E, Bradt S, et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. *Arch Neurol*. 1976;33(5):322-5.
- Yamatogi Y, Ohtahara S, Shigematsu H, et al. Single-blind comparative study of clobazam with clonazepam in intractable childhood epilepsies. *J Japan Epilepsy Soc*. 1997;15:110-21.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(S9):117-24.
- Machado VH, Palmieri A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. *Epilepsia*. 2011;52(7):1303-10.
- Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:289-99.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy.

- rapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
24. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia*. 2012;53(suppl. 4):S3-S8.
 25. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Evid Based Child Health*. 2013;8(4):1376-485.
 26. Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ*. 2000;321:83-6.
 27. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16:263-72.
 28. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy _ Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia*. 2009;50(5):1237-46.
 29. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(1):46-8.
 30. Senczuk-Przybylowska M, Florek E, Piekoszewski W, et al. Diazepam and its metabolites in the mothers' and newborns' hair as a biomarker of prenatal exposure. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(4):499-504.
 31. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 1994;8(6):461-75.
 32. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy _ Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia*. 2009;50(5):1247-55.
 34. Birbeck G, French J, Perucca E, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012; 53(1):207-14.



Parte 3

Explorando os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos

9. O desenvolvimento de novas estruturas moleculares

Maria Elisa Calcagnotto

Luiz Eugênio Araújo de Moraes Mello

Os fármacos antiepilépticos desenvolvidas a partir de modificações moleculares de compostos com reconhecida eficácia

10. Oxcarbazepina

Marilisa Mantovani Guerreiro

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

9

O desenvolvimento de novas estruturas moleculares

Maria Elisa Calcagnotto

Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Professor Titular de Neurofisiologia, Departamento de Fisiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Excetuada a condição de estado de mal epiléptico, as crises epilépticas são fenômenos transitórios, autolimitados, com duração de dezenas de segundos. Assim sendo, uma vez desencadeada, a crise epiléptica tem, em geral, um término “espontâneo”. Quais os mecanismos responsáveis pelo fim de uma crise epiléptica? Quais neurotransmissores, moduladores, receptores e populações neuronais estão envolvidos? De que forma esses sistemas podem ser ativados de maneira controlada, visando a suprimir as crises?

Outra questão igualmente relevante diz respeito à periodicidade das crises. Mesmo em indivíduos nos quais as crises se repetem várias vezes ao dia, o total de tempo em crise, ou seja, o período ictal, é muito menor que o total de tempo fora das ou entre as crises, o período interictal. Assim, o tecido hiperexcitável, excetuada a condição de estado de mal epiléptico, é incapaz de gerar uma crise de maneira ininterrupta. A hipótese mais provável sugere que a atividade neuronal hiperexcitável anormal seja continuamente suprimida em sua expressão clínica. Quando essa supressão é insuficiente, ocorrem as crises. Essa alternativa torna-se mais óbvia quando se considera que em vários pacientes com epilepsia é possível demonstrar eletroencefalograficamente a presença permanente de uma área irritativa com atividade paroxística. A presença dessa atividade paroxística,

sem que necessariamente haja a concomitante expressão clínica de uma crise, pressupõe que, naquele instante, a hipersincronização está sendo impedida de alguma forma. Que mecanismos impedem a transição interictal/ictal? São estes os mesmos envolvidos com o término das crises?

Finalmente, uma terceira e última questão diz respeito à gênese da própria condição epiléptica. Os fármacos disponíveis para tratar epilepsias recebem, aqui e no exterior, o errôneo nome de fármacos antiepilépticos (FAEs). De fato, todos os medicamentos considerados antiepilépticos são apenas anticríticos, isto é, capazes de suprimir as crises epilépticas, mas não a epilepsia. Um termo mais aceitável seria “fármacos anticonvulsivantes”, mas este excluiria aquelas medicações usadas em crises não convulsivas (por exemplo, crises de ausência, crises focais). De qualquer forma, independentemente do melhor termo para designar as medicações disponíveis para tratar as epilepsias, o fato é que não verdadeiramente FAEs. Por questão semântica, neste texto será usado o termo FAEs. Novamente se colocam as questões de quais os fatores e mecanismos implicados entre a ocorrência de um evento lesivo ao sistema nervoso central (SNC) e o surgimento de uma condição epiléptica algum tempo mais tarde. Parece evidente que ocorrem alterações estruturais e/ou funcionais no sistema

nervoso que o transformam em gerador de crises. Quais são as alterações relevantes? Há meios de suprimi-las? O sistema nervoso já alterado (epiléptico) pode ser revertido a uma situação fisiológica?

A pesquisa de novas estruturas moleculares para o tratamento das epilepsias depende de qual das questões anteriores se pretende abordar. Os aspectos levantados são evidentemente correlatos, mas não necessariamente envolvem as mesmas substâncias químicas e/ou conjuntos de estruturas cerebrais. Dessa forma, sua abordagem deve e vem sendo feita de maneira separada. Por último, nunca é demais lembrar que se trata das epilepsias (no plural) devido aos diversos substratos neurobiológicos e múltiplas etiologias. Assim, para cada tipo ou conjunto de manifestações epilépticas, há um conjunto específico de medicações mais efetivas e adequadas.

Estudos recentes a respeito das bases moleculares e dos aspectos neurobiológicos das epilepsias questionam se o processo de epileptogênese pode ser prevenido ou pelo menos modificado. Ou ainda se os efeitos prejudiciais das crises epilépticas sobre o SNC podem ser aliviados. Dados experimentais indicam que a atenuação da gravidade dos insultos iniciais associados às crises em razão do uso de FAEs melhora o prognóstico por reduzir a epileptogênese. Os alvos terapêuticos devem estar disponíveis para prevenir as crises recorrentes ou retardar seu início, ou, ainda, modificar a frequência, duração e severidade das crises epilépticas¹. Embora não exista um FAE ideal que atue e modifique as cascatas moleculares envolvidas na epileptogênese, há novos alvos terapêuticos sendo descobertos². O desenvolvimento de novos fármacos com potencial antiepiléptico vem seguindo duas vertentes principais: o uso de modelos experimentais de epilepsia em animais de laboratório e a síntese de novos compostos capazes de interagir com sítios moleculares ou celulares com potencial de influenciar a geração de crises.

Essas duas estratégias também se caracterizam como mecanismo-independente e mecanismo-dependente, respectivamente. No primeiro caso, a investigação de um novo fármaco como anticonvulsivante em um modelo experimental de epilepsia pode ter sua eficácia detectada, muito embora seu mecanismo de ação possa ainda ser desconhecido ou múltiplo³. Na situação do teste de novos compostos em um sítio específico, esses compostos só avançam para a etapa seguinte de testes caso demonstrem eficácia no teste específico. Um exemplo seria o teste de um composto quanto à sua capacidade em bloquear um subtipo específico de canal de sódio dependente de voltagem. Caso esse composto não demonstrasse esse potencial (bloquear o subtipo de canal de sódio), a etapa seguinte (teste em modelos animais de epilepsia) não seria executada.

Com esse enfoque, muito utilizado pela indústria farmacêutica atualmente, teria sido difícil detectar a fenitoína (capítulo 5). Tanto a lamotrigina (capítulo 11) como a zonisamida e o riluzol foram inicialmente descobertos por meio de testes em modelos experimentais de epilepsia em animais de laboratório, para só mais tarde terem seu mecanismo de ação ligado ao bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem. De fato, a experiência acumulada até o momento deixa bem claro que a potência de uma molécula em bloquear canais de sódio dependentes de voltagem não tem relação direta com a atividade anticonvulsivante. Assim, talvez a maneira com que a fenitoína interage com os canais de sódio dependentes de voltagem parece ser mais importante que a intensidade (potência) dessa interação. De maneira resumida: como ao invés de quanto.

Outro aspecto que parece extremamente relevante é a questão de mecanismos únicos em contraposição a mecanismos múltiplos de ação³. Em teoria, um fármaco com um único mecanismo de ação teria máxima atividade terapêutica e um mínimo de efeitos colaterais adversos. Na prática, quase todos os fármacos disponíveis para o trata-

mento das epilepsias têm uma ação em múltiplos sistemas. Algumas dessas ações são inteiramente inesperadas, e dada a multiplicidade de possíveis sítios de interação, talvez jamais sejam reconhecidas na sua totalidade. Um ótimo exemplo dessa situação é a demonstração de uma ação da oxcarbazepina (capítulo 10) sobre um subtipo específico de receptor nicotínico presente em uma forma familiar de epilepsia. O aspecto da toxicidade tem relação direta com o da eficácia. A baixa afinidade de um fármaco por um dado sistema pode resultar em baixa eficácia dependente daquele sistema, mas também em baixa ou nenhuma toxicidade. Por outro lado, o somatório da eficácia em vários sistemas pode ser suficiente para um grande efeito anticonvulsivante, ao passo que os efeitos tóxicos que ocorrem em baixa intensidade em sistemas variados e independentes podem não se somarem para representar um problema de fato. FAEs eficientes parecem depender de mecanismos de ação múltiplos e não únicos^{3,4}.

Muito embora os argumentos anteriormente mencionados estejam em sua maioria indicando um melhor resultado dos estudos de novos fármacos baseados em modelos experimentais em animais de laboratório, o enfoque pautado em mecanismos de ação específicos pode ser adaptado e usado em conjunto com aquele. Assim, em vez de as novas estratégias serem usadas de maneira excludente em relação às antigas técnicas de investigação de novos medicamentos contra as crises epiléticas, a prática produziu seu uso complementar. A seu favor, novas técnicas com baixos custos e potencial de permitir a avaliação mais barata e rápida de milhares de compostos têm sido desenvolvidas. Em essência, esses testes constituem uma análise do efeito de novos compostos em organismos simples, como em *Drosophila*, *C. elegans*, *zebrafish* e, ainda, em *Xenopus* (embriões de sapo). Esses modelos tornam-se importantes para *screening* de medicamentos não só para o tratamento das epilepsias, mas também para diversas outras terapias⁵.

Pontos de atuação

O conjunto das funções do sistema nervoso resulta de um balanço entre inibição e excitação. Quando fisiológicas, as alterações nesse equilíbrio dinâmico podem resultar em mudanças na pressão arterial, secreção hormonal ou emissão de comportamentos. Desequilíbrios patológicos permanentes ou transitórios entre inibição e excitação podem resultar em crises epiléticas. Ao contrário de patologias de sistemas específicos como a doença de Parkinson, na qual há lesão da via nigroestriatal, as epilepsias podem resultar de distúrbios em sistemas anatômica e farmacologicamente diversos. No entanto, considerando que a base da neurotransmissão excitatória é glutamatérgica (70% das sinapses do SNC) e a base da neurotransmissão inibitória é GABAérgica (15% das sinapses do SNC), torna-se óbvia a definição dos sistemas para intervenção terapêutica. Na verdade, esse enfoque exclui ainda dois outros alvos prioritários do armamentário disponível e em estudo: os canais de sódio dependentes de voltagem e os canais de cálcio do tipo T dependentes de voltagem. Esses canais iônicos são determinantes na geração de potenciais de ação em geral ou de populações neuronais específicas, como no tálamo. Finalmente, as mais recentes caracterizações de neuromoduladores da neurotransmissão central trouxeram outros atores para o cenário: neurotrofinas, neuropeptídeos, inibidores da neurotransmissão e de vias de sinalização^{6,7}.

Neurotrofinas, adenosina e NPY - Anticonvulsivantes endógenos?

Sabe-se que os níveis proteicos de neurotrofinas aumentam após uma crise epilética, refletindo talvez uma proteção endógena contra o dano neuronal induzido pela neurotoxicidade, prevenindo, portanto, a epileptogênese⁸. O uso exógeno e contínuo (não agudo) de fator neurotrófico derivado da gila (GDNF), fator neurotrófico de-

rivado do cérebro (BDNF) e neurotrofina 3 (NT-3) mostrou retardar o desenvolvimento de crises em modelo de *kindling* em roedores. Parece que essas neurotrofinas previnem a cascata de eventos neurobiológicos que podem contribuir para a recorrência de crises espontâneas. Uma série de estudos usando vetores virais para injeção local de fator de crescimento de fibroblasto 2 (FGF-2) e BDNF em hipocampo de modelos animais de epilepsia, como pilocarpina em roedores, reduziu a incidência de crises epiléticas espontâneas⁹. Tal fato pode ser atribuído à redução do dano celular e do brotamento de fibras musgosas, ao aumento da neurogênese e à supressão da inflamação¹⁰. Além disso, terapia gênica com neurotrofinas tem mostrado um efeito antiepilético importante sobre as crises agudas, como supressão de crises generalizadas induzidas por ácido caínico e *kindling* em ratos com superexpressão de GDNF no hipocampo. Entretanto, múltiplos mecanismos podem estar envolvidos e mais estudos serão necessários para elucidar as bases moleculares desses efeitos⁶.

Por sua vez, há alguns anos, a adenosina vem sendo implicada em diversos efeitos anticonvulsivantes. As primeiras observações conduzindo para o potencial anticonvulsivante das purinas resultou da constatação do efeito convulsivante da cafeína e da teofilina, antagonistas purinérgicos que, em altas doses, podem até produzir estado de mal epilético e óbito no ser humano. Mais tarde se demonstrou o efeito anticonvulsivante de substâncias que aumentam a síntese, impedem a degradação ou mimetizam a ação da adenosina sobre seus receptores. Um dos resultados mais instigantes no sentido de sugerir uma ação como anticonvulsivante endógeno deriva tanto de modelos experimentais quanto de pacientes com epilepsia, nos quais há elevação dos níveis cerebrais de adenosina logo após uma crise epilética.

Tanto a bioquímica como a anatomia e fisiologia dos sistemas purinérgicos encefálicos têm avançado rapidamente. Existem quatro subtipos conhecidos do receptor: A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃.

Agonistas seletivos de subtipos específicos desse receptor estão sendo testados como antiarrítmicos, anticonvulsivantes, neuro e cardioprotetores via receptor A₁, como hipotensores e antipsicóticos via receptores A₂, e, finalmente, como anti-inflamatórios via receptor A₃. Como um poderoso anticonvulsivante endógeno, o efeito inibitório da adenosina é principalmente mediado via os receptores A₁, os quais inibem profundamente a transmissão glutamatérgica. Estudos experimentais mostram que a administração intra-hipocampal de adenosina reduz a frequência das crises espontâneas em animais epiléticos e a ativação seletiva de receptores A₁ em camundongos com epilepsia refratária pode bloquear as crises epiléticas¹¹. Além disso, os níveis extracelulares de adenosina durante as crises em epilepsia do lobo temporal (ELT) em humanos parecem ser iguais aos níveis que suprimem as crises nos modelos animais *in vivo*¹². No momento, não há nenhum desses compostos em fase clínica de testes como anticonvulsivante. Os aspectos que dificultam o avanço nesse sentido são principalmente as ações dos antagonistas sobre o sistema cardiovascular, termorregulação e sedação. Por outro lado, estratégias de terapia gênica com adenosina estão em desenvolvimento, como estudos de silenciamento da adenosina kinase (responsável pela degradação da adenosina) mostrando abolir completamente as crises espontâneas em camundongos epiléticos. Essa ideia surgiu da observação do aumento da expressão de adenosina kinase tanto em modelos experimentais como em humanos com ELT com astrogliose e disfunção astrocitária¹³. Estratégias de inibidores de recaptção, inibidores de degradação e facilitadores de liberação de adenosina parecem ter uma melhor perspectiva como anticonvulsivantes.

Há evidências também em favor de uma ação do NPY como anticonvulsivante endógeno. Sua capacidade em controlar a hiperexcitabilidade neuronal, sem afetar a atividade neuronal basal, é uma de suas características mais marcantes. Além

de seu efeito supressor da atividade epiléptica induzida experimentalmente, NPY é, a exemplo da adenosina, endogenamente liberado em diversos modelos experimentais de epilepsia.

Várias das funções fisiológicas mediadas pelo sistema do NPY já foram, pelo menos em parte, caracterizadas: regulação da ingestão alimentar e de parâmetros cardiovasculares e ação sobre memória e aprendizagem, ritmo circadiano e ansiedade. Estudos experimentais em roedores sugerem que NPY e seus receptores podem encontrar-se alterados em formas patológicas de obesidade, depressão e também em epilepsia, como em camundongos nocaute para o gene NPY, que apresentam crises espontâneas e aumento de susceptibilidade à indução de crises, e animais transgênicos com superexpressão de NPY, que exibem baixa suscetibilidade às crises¹⁴. Observou-se incremento da expressão dos níveis de NPY nos interneurônios, nas células granulares do giro denteado e nas fibras musgosas tanto em pacientes como em modelos animais com ELT refratária¹⁵. Vários estudos têm indicado que NPY pode ser um importante inibidor endógeno de crises epiléticas por controlar a hiperexcitabilidade via decréscimo de liberação de glutamato¹⁶. Muitos trabalhos experimentais têm sido feitos utilizando terapia gênica com NPY em modelos animais, com resultados promissores mostrando ação antiepiléptica através dos receptores Y2¹⁷, que, no hipocampo, coíbem a liberação pré-sináptica de glutamato via inibição dos canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem¹⁸. Estudos com terapia gênica com esses compostos têm avançado muito e podem ser uma nova estratégia terapêutica.

Via de sinalização celular - Novos alvos intracelulares?

Vias de sinalização celular como a da proteína-alvo da *rapamicina* em mamíferos (mTOR) têm emergido como um possível alvo terapêutico. Estudos preliminares sugerem que inibidores

da mTOR reduzem as crises em modelos experimentais e em pacientes com epilepsia associada à esclerose tuberosa, síndrome de West relacionada à hipóxia neonatal, ELT por trauma e ausência¹⁹. Pesquisas futuras são necessárias para estabelecer a efetividade dos inibidores da mTOR como estratégia terapêutica para epilepsia.

Ácido gama-aminobutírico e glutamato - Objetos de ação dos anticonvulsivantes exógenos

A síntese de novos compostos capazes de interagir com sítios moleculares ou celulares específicos pressupõe que o início, a propagação ou a supressão das crises dependa de mecanismos específicos. De fato, o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas para o tratamento das epilepsias tem sido impulsionado por uma melhor compreensão dos mecanismos básicos dessa doença. Esse enfoque tem sido dirigido principalmente ao desenvolvimento de medicamentos que aumentem a inibição mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) ou diminuam a atividade excitatória do sistema glutamatérgico. O desenvolvimento da vigabatrina (capítulo 12), da gabapentina (capítulo 14) e da tiagabina representa o sucesso da estratégia enfocando o sistema GABAérgico. A grande ebulição da última década no âmbito dos aminoácidos excitatórios ainda não gerou diretamente nenhum composto antiepiléptico de relevância clínica por meio de estudos baseados em mecanismos de ação. Ainda assim, o felbamato, que foi originalmente descoberto com base em estudos com modelos animais de epilepsia, tem seu mecanismo de ação dependente, pelo menos em parte, de um bloqueio da neurotransmissão glutamatérgica excitatória.

Um fator relevante e que começa agora a ser estudado mais detalhadamente diz respeito à possibilidade de o “cérebro epiléptico” apresentar sensibilidades específicas aos fármacos. A melhor

caracterização das subunidades que compõem os receptores GABAérgicos e glutamatérgicos nos tecidos cerebrais epiléptico e não epiléptico tem indicado alterações que não se restringem a um funcionamento alterado, mas também incluem uma composição física alterada. Um dos principais receptores para o GABA, por exemplo, o receptor GABA_A, é composto de seis diferentes subunidades: α , β , γ , δ , θ e ρ . O receptor GABA_A padrão seria constituído por duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ . No entanto, *in vitro*, combinações estequiometricamente diferentes dessas subunidades também se revelaram funcionais. Além disso, a existência de diferentes formas de cada subunidade (por exemplo, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ e $\alpha 7$) permite que diferentes áreas cerebrais em diversos momentos do desenvolvimento tenham diferentes combinações de receptores. Estudos recentes em modelos experimentais de epilepsia e em material obtido por ressecção cirúrgica de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento têm demonstrado que os receptores existentes nesses neurônios são diferentes daqueles encontrados em material controle. A decorrência natural desse achado é que pode haver diferenças farmacológicas significativas entre um receptor $2\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 4$, que é característico de um dado neurônio em um animal não epiléptico, e um receptor $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 4$, presente em um mesmo tipo neuronal, mas de um animal epiléptico.

Muitos FAEs que atuam sobre o receptor GABA_A agem em sítios distintos determinados pela composição de subunidades do receptor. Por exemplo, para benzodiazepínicos, barbitúricos e loreclezol, esta é a principal ou única ação antiepiléptica. Já para topiramato, felbamato, retigabina, losigamona e estiripentol, a modulação do receptor GABA_A é apenas um dos muitos mecanismos de ação antiepiléptica. Outros FAEs regulam a síntese, transporte e recaptação de GABA. Além disso, alterações de subunidades do receptor GABA_A ocorrem durante as crises

agudas, assim como o desenvolvimento de epilepsia afeta a resposta aos FAEs. Manipulação do padrão de expressão das subunidades do receptor ou novos mecanismos alvos de ação em receptores alterados podem ser uma nova ferramenta terapêutica para epilepsia²⁰. Uma estratégia para aumentar a inibição que vem sendo estudada como alvo terapêutico é o transplante de células fetais ou embrionárias precursoras GABAérgicas. Em modelos animais, o transplante dessas células que se diferenciam em neurônios GABAérgicos funcionais e possuem a capacidade de aumentar a transmissão sináptica inibitória sobre as células piramidais endógenas²¹⁻²³ tem mostrado diminuição da suscetibilidade às crises epilépticas²² e diminuição de crises espontâneas²¹. De qualquer forma, muitos aspectos devem ser resolvidos e bem entendidos antes de a terapia celular ser aplicada na prática clínica.

Na tentativa de diminuir a excitabilidade glutamatérgica, deu-se ênfase ao desenvolvimento de antagonistas do receptor glutamatérgico com afinidade preferencial pelo N-metil-D-aspartato (NMDA), como o felbamato, que é antagonista da subunidade GluN1R1, além de ser bloqueador de canais de Na⁺ dependentes de voltagem e também inibir a neurotransmissão glutamatérgica via receptores de AMPA/cainato²⁴ e ter algum efeito sobre os receptores GABA_A. Entretanto, seu uso na prática clínica é limitado devido à aplasia de medula e a problemas hepáticos. O topiramato é outro FAE que, entre outros mecanismos de ação, age também bloqueando os receptores de AMPA/cainato. Entretanto, seus múltiplos mecanismos (atuação nos canais dependentes de voltagem de Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺, receptores GABA_A e AMPA/cainato) fizeram-no ser utilizado para tratar outras patologias que não epilepsia, como dor neuropática, enxaqueca, distúrbio bipolar, estresse pós-traumático e obesidade. Em recente publicação, outro composto com ação antiepiléptica e antagonista não competitivo dos receptores AMPA foi descrito (perampanel) e aprovado para tratar crises

focais com ou sem generalização. Entretanto, esse composto pode provocar sedação, ataxia, depressão e agressividade²⁵. Há estudos em curso com antagonistas não competitivos dos receptores glutamatérgicos, porém até o momento não existe FAE que atue via receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR)²⁶.

Paralelamente à busca de inibidores de receptores de glutamato, a pesquisa de compostos capazes de inibir a liberação de glutamato pode se revelar frutífera. De fato, é possível que tanto a fenitoína (capítulo 5) como a lamotrigina (capítulo 11) tenham suas ações antiepilépticas em parte explicadas por esse mecanismo. Comparada à pesquisa de FAEs feita no sistema GABAérgico, a pesquisa no sistema glutamatérgico está apenas começando. Assim, praticamente todos os enfoques já aplicados àquele sistema - manipulação da síntese, da liberação, da interação com o receptor, da recaptação e da degradação - são passíveis de consideração nesse sistema. No entanto, nunca é demais lembrar que 70% das sinapses no SNC são glutamatérgicas. Assim, parece difícil acreditar que o potencial de toxicidade já existente nos fármacos que alteram o sistema GABAérgico não se repita no sistema glutamatérgico. Por outro lado e como visto anteriormente, o enfoque sobre sistemas alterados (diferente composição de subunidades dos receptores), característicos do tecido epiléptico e (talvez) inexistentes no tecido cerebral normal, pode aqui também representar uma opção viável na descoberta de novos medicamentos.

Bloqueio de canais de sódio e cálcio explica tudo?

Nenhum outro dos possíveis sítios de ação de anticonvulsivantes deixa mais clara a peculiaridade do que se busca em um FAE em termos de atividade em um sítio específico. Muitos FAEs têm como principal alvo de ação os canais dependentes de voltagem neuronais. Conforme foi abordado no início deste capítulo, a potência de um composto em

bloquear canais de sódio não está diretamente relacionada à sua eficácia como antiepiléptico. Tanto o fenobarbital (capítulo 4) como a fenitoína (capítulo 5), a carbamazepina (capítulo 6), o valproato (capítulo 7), a lamotrigina (capítulo 11), o topiramato (capítulo 13), a zonisamida, o felbamato, a remacemida, a lacosamida e a rufinamida são capazes de suprimir as correntes de sódio de uma forma dependente de voltagem e de uso. Isso significa que quanto mais um neurônio é despolarizado e mais potenciais de ação ele dispara, maior é a efetividade do fármaco em suprimir essa descarga repetitiva. Em teoria, esse mecanismo deveria produzir alguns dos melhores anticonvulsivantes possíveis. Na prática, quando se comparam as moléculas de fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e lamotrigina, a diferença que se vê entre as estruturas químicas reflete a dificuldade em focar racionalmente esse mecanismo. Ainda dificultando a geração e manutenção do potencial de ação, alguns FAEs, como a retigabina, o fazem abrindo os canais de potássio, causando hiperpolarização da membrana neuronal²⁷.

A alternativa ao bloqueio dos potenciais de ação excessivos é impedir sua sincronização, quando esta resulta anômala. No caso das crises do tipo ausência, o uso de etossuximida e dimetadiona é efetivo por bloquear correntes de cálcio do tipo T. Nesse caso, a sincronização gerada nos circuitos talamocorticais depende de potenciais inibitórios que se manifestam de maneira simultânea em vários neurônios talâmicos. Ao término dessa inibição, uma corrente de cálcio do tipo T dependente de voltagem é ativada com a deflagração de um ou mais potenciais de ação²⁸. Como a inibição se manifesta de maneira simultânea em vários neurônios, assim também a deflagração desses potenciais de ação “rebote” ocorre em alta sincronicidade. Ao bloquear os canais iônicos associados a esse fenômeno, os FAEs interferem diretamente na gênese das crises. No entanto, diversos outros agentes agem de maneira igualmente eficaz sobre as crises de ausência através do receptor GABA_A e em modelos expe-

rimentais através do receptor GABA_B²⁹. A etossuximida tem a capacidade de inibir parcialmente os canais de cálcio do tipo T em concentrações terapêuticas e, portanto, reduzir a hiperexcitabilidade dos neurônios tálamo relacionada a crises de ausência. Sabe-se também que seu metabólito metilfenilsuximida, mas não seu análogo inativo, produz inibição de correntes de cálcio tipo T em neurônios talâmicos. Corroborando esses resultados, demonstrou-se que ambos os compostos são capazes de inibir os canais de cálcio tipo T humano (que são dependentes de voltagem) expressos em células HEK293, enquanto compostos afins sem ação anticonvulsivante são ineficazes³⁰.

Além do bloqueio da geração de potenciais de ação e da sincronização, os FAEs podem atuar bloqueando canais iônicos dependentes de voltagem com consequente diminuição da liberação de neurotransmissores. Exemplifica esse caso a pregabalina, que atua ligando-se à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio tipo P/Q, modulando o tráfego desses canais e reduzindo o influxo de cálcio pré-sináptico³¹.

Considerações finais

De fato, não há FAEs capazes de prevenir ou curar a epilepsia. A busca de um composto com essas propriedades está em processo de constante estudo. Com novos modelos animais experimentais, o *screening* de FAEs pode ser beneficiado, permitindo avaliar novos compostos em larga escala. A lição básica derivada das pesquisas realizadas até o momento é que os medicamentos anticonvulsivantes mais efetivos parecem, por um lado, ter baixa afinidade e/ou baixa potência de ação e, por outro lado, mecanismos de ação múltiplos. Embora não exista um FAE ideal que interfira nas rotas moleculares que contribuem para a epileptogênese, novos alvos terapêuticos estão sendo descobertos com o estudo de neurotransfinas, dos sistemas purinérgico (adenosina) e peptidérgico (NPY), de inibidores de caspases, de agentes anti-inflamatórios, além de terapias gênica e celular e fármacos dirigidos a vias de sinalização e liberação de neurotransmissores.

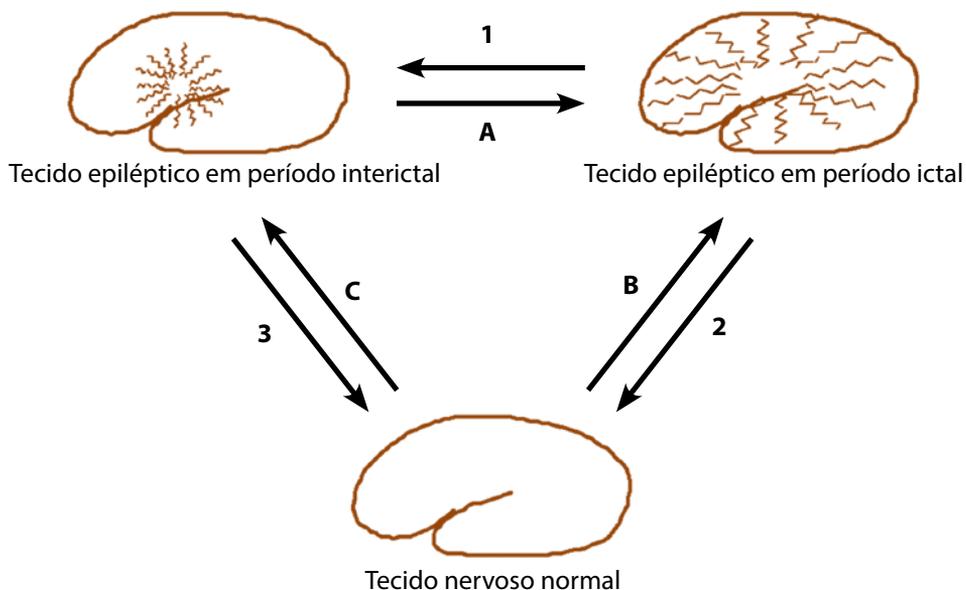


Figura 1. As três condições básicas do sistema nervoso, em termos esquemáticos e do ponto de vista das epilepsias, encontram-se aqui representadas. Os fármacos antiepiléticos atualmente disponíveis atuam impedindo a passagem A. Os medicamentos efetivos sobre o estado de mal epilético atuam na passagem 1 e, em algumas situações, também na passagem 2. A passagem 3 ou o bloqueio da passagem C após um evento lesivo representaria a ação genuinamente antiepilética.

Referências bibliográficas

- Kobow K, Auvin S, Jensen F, et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*. 2012;53(11):1868-76.
- Pitkanen A. New pharmacotherapy for epilepsy. *Drugs*. 2004;7(5):471-7.
- Margineanu DG. Systems biology impact of antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2011;50:71-8.
- Loscher RH. Valproic acid mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs*. 5. ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 767-79.
- Baraban SC. Emerging epilepsy models: insights from mice, flies, worms and fish. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(2):164-8.
- Sørensen AT, Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2013;54(1):1-10.
- Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(6):657-69.
- Simonato M, Tongiorgi E, Kokaia M. Angels and demons: neurotrophic factors and epilepsy. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27:631-8.
- Paradiso B, Marconi P, Zucchini S, et al. Localized delivery of fibroblast growth factor-2 and brain-derived neurotrophic factor reduces spontaneous seizures in an epilepsy model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:7191-6.
- Paradiso B, Zucchini S, Su T, et al. Localized overexpression of FGF-2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsia*. 2011;2011;52:572-8.
- Van Dycke A, Raedt R, Dauwe I, et al. Continuous local intrahippocampal delivery of adenosine reduces seizure frequency in rats with spontaneous seizures. *Epilepsia*. 2010;51:1721-8.
- During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol*. 1992;32:618-24.
- Theofilas P, Brar S, Stewart KA, et al. Adenosine kinase as a target for therapeutic antisense strategies in epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:589-601.
- Vezzani A, Michalkiewicz M, Michalkiewicz T, et al. Seizure susceptibility and epileptogenesis are decreased in transgenic rats overexpressing neuropeptide Y. *Neuroscience*. 2002;110:237-43.
- Furtinger S, Pirker S, Czech T, et al. Plasticity of Y1 and Y2 receptors and neuropeptide Y fibers in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2001;21:5804-12.
- Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci*. 1999;22:25-30.
- Lin EJ, Young D, Baer K, et al. Differential actions of NPY on seizure modulation via Y1 and Y2 receptors: evidence from receptor knockout mice. *Epilepsia*. 2006;47:773-80.
- El Bahh B, Balosso S, Hamilton T, et al. The anti-epileptic actions of neuropeptide Y in the hippocampus are mediated by Y and not Y receptors. *Eur J Neurosci*. 2005;22:1417-30.
- Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(6):657-69.
- Greenfield LJ Jr. Molecular mechanisms of anti-seizure drug activity at GABAA receptors. *Seizure*. 2013;22(8):589-600.
- Baraban SC, Southwell DG, Estrada RC, et al. Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:15472-77.
- Zipancic I, Calcagnotto ME, Piquer-Gil M, et al. Transplant of GABAergic precursors restores hippocampal inhibitory function in a mouse model of seizure susceptibility. *Cell Transplant*. 2010;19:549-64.
- Maisano X, Litvina E, Tagliatela S, et al. Differentiation and functional incorporation of embryonic stem cell-derived GABAergic interneurons in the dentate gyrus of mice with temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2012;32:46-61.
- Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005;5(1):3-14.
- Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. AMPA receptor inhibitors for the treatment of epilepsy: the role of perampanel. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(6):647-55.
- Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Medic Chem*. 2005;5:3-14.
- Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):157-63.
- Cheong E, Shin HS. T-type Ca²⁺ channels in absence epilepsy. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(7):1560-71.
- Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2001;15(5):339-50.
- Errington AC, Stöhr T, Lees G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant drugs. *Curr Top Medic Chem*. 2005;5:15-30.
- Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(1):105-15.

Oxcarbazepina

Grandes diferenças após pequena alteração molecular

Marilisa Mantovani Guerreiro

Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia Familiar da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Oxcarbazepina (OXC) (10,11-di-hidro-10-oxo-carbamazepina) é um cetoanálogo da carbamazepina (CBZ), sendo quimicamente semelhante a esta, porém com um caminho metabólico diferente (Figura 1). A OXC é um pró-fármaco

rapidamente metabolizado no derivado mono-hidróxido (DMH) que, na verdade, é o elemento ativo. Por ser uma substância lipofílica, DMH é amplamente distribuído pelo corpo e facilmente ultrapassa a barreira hematoliquórica.

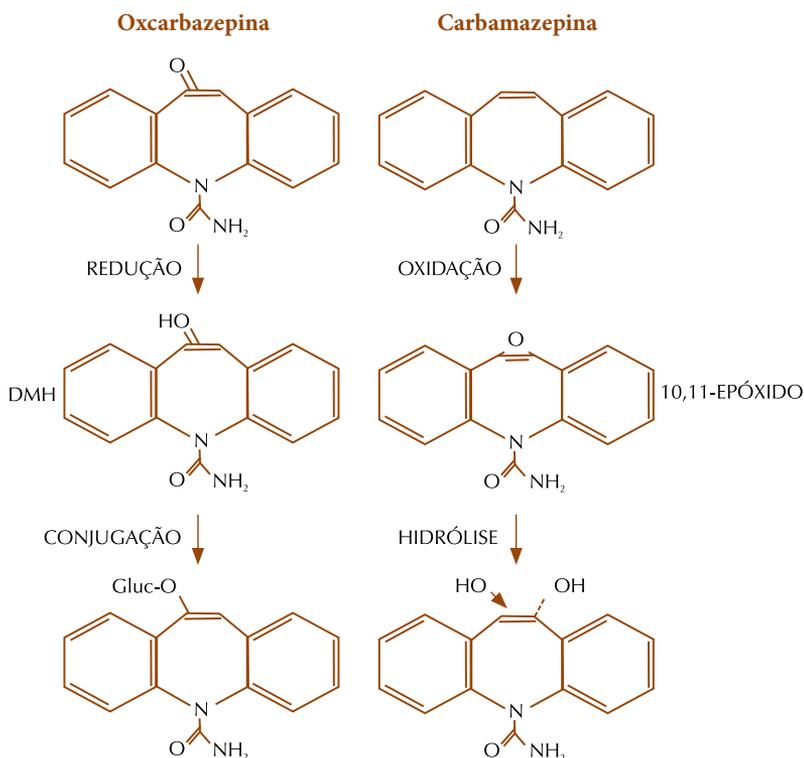


Figura 1. Metabolismo da oxcarbazepina e carbamazepina.

Mecanismos de ação

CBZ e OXC (e seus metabólitos ativos, epóxido-CBZ e DMH) compartilham muitos mecanismos de ação de fármacos antiepilépticos (FAEs).

A atividade farmacológica da OXC é primariamente exercida pelo metabólito DMH.

Em laboratório, a OXC mostrou-se eficaz contra as crises induzidas por eletrochoque, mas foi relativamente fraca contra aquelas induzidas por estriçnina e picrotoxina. A OXC agiu semelhantemente à CBZ contra as crises induzidas por pen-tilenotetrazol.

Seu mecanismo de ação é provavelmente semelhante ao da CBZ e fenitoína (PHT). Não se demonstrou atuação nos sistemas de neurotransmissores ou em receptores. As propriedades antiepilépticas da OXC e do DMH provavelmente se baseiam no bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, assim resultando em estabilização de membranas neurais hiperexcitadas, inibição de descargas neuronais repetitivas e diminuição da propagação de impulsos sinápticos. Além disso, aumento da condutância de potássio e modulação de canais de cálcio ativados por voltagem elevada podem contribuir para o efeito antiepiléptico¹ (Tabela I). Há diferenças sutis nos mecanismos de ação da CBZ e da OXC. Por exemplo, DMH bloqueia canais de cálcio tipo N, enquanto CBZ, canais tipo L².

Tabela 1. Mecanismos de ação da oxcarbazepina³

- Bloqueia os canais de Na⁺ dependentes de voltagem
- Inibe as correntes de Ca⁺⁺ ativadas por voltagem
- Antagoniza a atividade induzida por canais de K⁺

Farmacocinética

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que OXC apresenta baixo potencial para interagir com fármacos. Os resultados mostraram que OXC e

DMH têm pouca ou nenhuma capacidade de atuar nas enzimas do sistema do citocromo P-450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 e CYP4A11), com exceção de CYP2C19. Assim, interações podem ocorrer quando doses elevadas de OXC são coadministradas com FAEs metabolizados por CYP2C19, como fenobarbital (PB) e PHT. Além disso, OXC e DMH induzem um subgrupo da família do citocromo P-450 3A (CYP3A4 e CYP3A5), responsável pela metabolização do antagonista de cálcio di-hidroxi-piridina e de contraceptivos orais.

Mais de 96% do DMH é excretado pelos rins, havendo, portanto, pouca utilização do sistema microsomal hepático P-450. Isso faz que a OXC não produza indução de outros medicamentos, como anticoagulantes, imunossupressores, antibióticos, gastroprotetores, analgésicos, antidepressivos e vasodilatadores. Substâncias endógenas como hormônios sexuais e tireoidianos que têm seus níveis afetados por FAEs indutores não são afetadas pela utilização de OXC.

Por outro lado, DMH induz a metabolização de estrógenos e progestágenos, componentes dos anticoncepcionais orais, o que implica utilizar pílulas anticoncepcionais com maior teor de estrógenos (mínimo de 50 µg), como em mulheres que utilizam FAEs convencionais. Como DMH é excretado pelos rins, não há formação de epóxido, o qual é responsável por alguns dos efeitos adversos da CBZ.

A farmacocinética é favorável (Tabela 2). A absorção de OXC é rápida e quase completa (95%), não mudando muito com a alimentação. DMH apresenta cinética linear, o que facilita o manuseio clínico. A ligação proteica está por volta de 40%, ao contrário da CBZ, que apresenta ligação proteica na ordem de 70% a 90%. Como já comentado, apresenta baixo perfil de interação medicamentosa. A meia-vida de eliminação plasmática oscila em torno de oito a dez horas e parece manter-se estável durante o uso continuado do medicamento. No tratamento crônico, há evidências de que

DMH pode apresentar meia-vida de até 20 horas com flutuações plasmáticas discretas, o que permite a recomendação de duas doses ao dia.

Tabela 2. Farmacocinética da oxcarbazepina³

• Absorção	Uma a duas horas
• Ligação proteica	40%
• Meia-vida do composto ativo	De 10 a 12 horas
• Indução enzimática	Fraca
• Eliminação	Cinética de primeira ordem

Eficácia

A eficácia da OXC foi comprovada por inúmeros estudos tanto em politerapia quanto em monoterapia, além de ensaios clínicos pré-cirúrgicos (Tabela 3).

Tabela 3. Ensaios clínicos multicêntricos³

Monoterapia	Conclusão
OXC x placebo (dois estudos)	OXC mais eficaz que placebo
OXC x CBZ	OXC = CBZ
OXC 2.400 mg/d x OXC 300 mg/d	2.400 mg mais eficazes que 300 mg
OXC x PHT (adultos)	OXC mais bem tolerada que PHT
OXC x PHT (crianças e adolescentes)	OXC mais bem tolerada que PHT
OXC x CBZ	OXC mais bem tolerada que CBZ
OXC x VPA	OXC = VPA
• Politerapia (dois estudos)	
FAE + OXC x FAE + placebo	OXC mais eficaz que placebo

VPA: valproato de sódio.

Monoterapia

A maioria dos estudos mostrou que OXC é eficaz em monoterapia para pacientes com crises

focais e generalizadas tônico-clônicas. A eficácia é semelhante à da CBZ, mas apresenta melhor perfil de tolerabilidade⁴.

Vários ensaios multicêntricos foram realizados para demonstrar a eficácia da OXC em monoterapia. O primeiro estudo controlado com placebo foi realizado em 102 pacientes (11 a 62 anos) com crises refratárias, que tinham sido avaliados para cirurgia de epilepsia. Os pacientes estavam sem FAEs e tinham de duas a dez crises parciais 48 horas antes da randomização. Inicialmente, a dose foi titulada a 1.500 mg/dia (dia 1) e 2.400 mg/dia depois. A eficácia foi estatisticamente significativa em favor da OXC em relação ao placebo. A primeira medida para avaliar a eficácia foi o tempo para sair do estudo. A segunda medida de eficácia foi a porcentagem de pacientes em cada subgrupo. Assim, 13 pacientes (25%) do grupo da OXC ficaram livres de crises em comparação a um (2%) do grupo placebo.

Um segundo ensaio controlado com placebo foi realizado em 67 pacientes não tratados (8 a 69 anos), com epilepsia recém-diagnosticada e crises focais. A medida da eficácia foi o tempo decorrido até a primeira crise e também a frequência de crises focais nos 28 dias do estudo. Ambos foram significativos a favor da OXC.

Outro ensaio em monoterapia foi conduzido em 143 pacientes com crises refratárias (12 a 65 anos) que recebiam monoterapia com CBZ em doses estáveis de 800 a 1.600 mg/dia. Depois que os pacientes foram convertidos a 2.400 mg/dia de OXC e mantidos por 56 dias, foram randomizados a 300 mg ou 2.400 mg/dia de OXC. A medida da eficácia (tempo para atingir um dos critérios de saída) foi significativa a favor do grupo de pacientes com a dose de OXC 2.400 mg/dia. Outro estudo de substituição foi conduzido em 87 pacientes com crises refratárias (11 a 66 anos) que ingeriam um ou dois FAEs, randomizados para uma das duas doses de OXC e convertidos para esses esquemas terapêuticos em seis semanas, de modo duplo-cego. A medida de eficácia (porcentagem de pacientes que obedeceu aos critérios de saída)

foi significativamente menor para o grupo de pacientes com OXC 2.400 mg/dia (14/34; 41,2%) do que com OXC 300 mg/dia (42/45; 93,3%). A segunda variável de eficácia (tempo para sair) também foi a favor do grupo de OXC 2.400 mg/dia.

Além desses quatro, outros ensaios controlados e duplo-cegos compararam OXC com FAEs tradicionais: VPA⁵ e PHT em adultos⁶, crianças e adolescentes⁷ com epilepsias recém-diagnosticadas, além de CBZ em adultos recém-diagnosticados ou não tratados. OXC mostrou eficácia semelhante à desses agentes de primeira linha com melhor tolerabilidade e maior permanência no estudo do que PHT.

Politerapia

A eficácia da OXC em terapia adjuntiva para crises focais foi estabelecida em dois ensaios multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo: um com 692 pacientes (15 a 66 anos) e outro com 264 pacientes (3 a 17 anos). Os sujeitos faziam uso de dois ou três FAEs, além de OXC ou placebo. Em ambos os ensaios, os pacientes estavam com doses estáveis e otimizadas de seus FAEs por oito semanas na fase basal e tinham pelo menos oito crises parciais (mínimo de uma a quatro por mês), incluindo crises simples, complexas e focais que evoluíram para crises secundariamente generalizadas. Os pacientes receberam OXC inicialmente na dose de 8 a 10 mg/kg (600 mg/dia em adultos), tendo sido aumentada no período de duas semanas até chegar à desejada ou ocorrer intolerabilidade. Os sujeitos entraram, então, no período de manutenção por 16 a 28 semanas. No ensaio com adultos, os pacientes receberam doses fixas de 600, 1.200 e 2.400 mg/dia. No ensaio pediátrico, as crianças receberam dose de manutenção de 30 a 46 mg/kg/dia. A porcentagem de mudança na frequência de crises focais em 28 dias, na fase duplo-cega, foi comparada com a fase basal, mostrando-se a favor da OXC em ambos os estudos.

De modo geral, portanto, a OXC apresenta eficácia semelhante à da CBZ, porém tende a ser mais bem tolerada. Sua utilidade é maior no tratamento de crises focais e secundariamente generalizadas.

Tolerabilidade

Os principais eventos adversos associados à OXC se relacionam a efeitos no sistema nervoso central (SNC), sintomas gastrointestinais e reações idiossincrásicas⁴⁻⁶. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, cefaleia, tontura, diplopia, fadiga, náusea, vômitos, ataxia, alteração visual, dor abdominal, tremor, dispepsia, alteração da marcha e *rash* cutâneo (Figura 2).

Em monoterapia, a OXC foi comparada à CBZ e os resultados confirmaram que não há diferença estatisticamente significativa entre ambas em termos de eficácia, havendo, em alguns trabalhos, diferença a favor da OXC quanto à melhor tolerabilidade.

Comparações com PHT permitiram chegar a conclusões semelhantes, isto é, não houve diferença em eficácia quando os dois medicamentos foram comparados, porém a OXC mostrou-se superior à PHT, causando menor número de efeitos adversos. Tais efeitos foram observados tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes^{6,7}. Um estudo comparativo com VPA não evidenciou diferença significativa em eficácia ou tolerabilidade⁵.

Efeitos sistêmicos são raros, a não ser hiponatremia (sódio sérico menor que 135 mEq/l, sendo clinicamente importante quando se encontra inferior a 125 mEq/l). Sabe-se que a hiponatremia é idade e dose-dependente, ocorrendo mais em idosos e em pacientes com doses elevadas, e raramente levando à suspensão do tratamento⁸. A titulação rápida também parece favorecer a hiponatremia. Sintomas agudos de hiponatremia incluem cefaleia, náusea, vômitos, tremores, delírio, crises e postura em descrebração, enquanto sintomas crônicos incluem anorexia, câimbras, distúrbios comportamentais e de marcha, estupor, náusea e vômitos³.

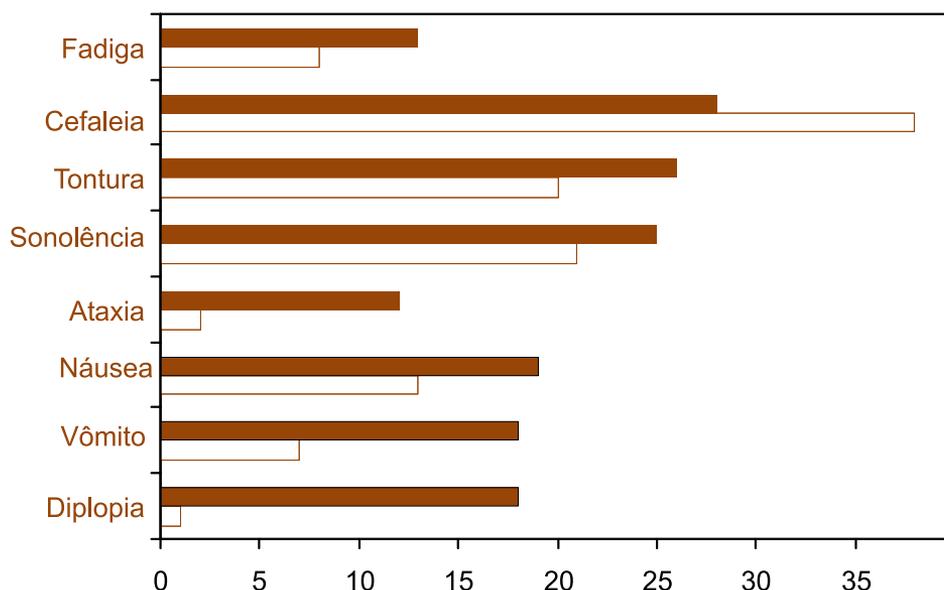


Figura 2. Oxcarbazepina: efeitos adversos. Politerapia: colunas escuras; monoterapia: colunas claras.

Não se verificou esse efeito adverso em estudos com crianças e adolescentes. Hiponatremia não tem sido atribuído à síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético. Possíveis mecanismos incluem um efeito direto da OXC nos túbulos coletores renais e aumento de sua responsividade ao hormônio antidiurético circulante.

Reação cutânea de hipersensibilidade pode ocorrer também em menor número de casos quando se compara OXC com CBZ. Ao redor de 75% dos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade à CBZ não as manifestarão com OXC⁹.

Outros potenciais efeitos adversos

Apesar dos ensaios clínicos não referirem, os autores têm observado pacientes com ganho de peso, que o reverterem com a suspensão da medicação. OXC em monoterapia ou em combinação não tem efeito na pressão arterial nem no eletro-

cardiograma (ECG)³. O efeito teratogênico da OXC é desconhecido. Malformações maiores em filhos de mães com epilepsia foram associadas ao uso de OXC¹⁰.

OXC não parece afetar a cognição em voluntários saudáveis nem em adultos com epilepsia recém-diagnosticada.

Tanto a OXC quanto a CBZ podem agravar as crises epiléticas em crianças¹¹.

Uso clínico

OXC é indicada para uso em monoterapia ou em associação no tratamento das epilepsias focais e generalizadas tônico-clônicas em adultos e crianças de 4 a 16 anos e como tratamento em associação em crianças de 2 a 16 anos de idade. OXC é disponível em tabletes de 300 mg e 600 mg para administração oral. OXC também se encontra em suspensão oral de 300 mg/5 ml (60 mg/ml)³, podendo ser ingerida com ou sem alimen-

tos. Em 2013, uma forma de liberação lenta foi lançada nos Estados Unidos.

Em adultos, monoterapia com OXC pode ser iniciada com dose de 300 a 600 mg/dia. Aumentar a intervalos semanais são aconselháveis, desde que o início seja gradual, pois minimiza os efeitos adversos. Em casos de crises frequentes, o intervalo pode ser encurtado a cada dois dias. A dose recomendada em monoterapia é de 600 a 1.200 mg/dia, dividida em duas tomadas. A dosagem de OXC varia de 600 a 3.000 mg/dia. Pode-se iniciar tratamento em associação com 600 mg/dia, administrado em duas tomadas. A dosagem recomendada em associação é de 1.200 mg ou mais se necessário. Em ensaios controlados, a maioria dos pacientes não tolerou dose de 2.400 mg/dia³.

Em crianças, o tratamento deveria ser iniciado na dose de 8 a 10 mg/kg, geralmente não excedendo 600 mg/dia, sendo a dose diária dividida em duas tomadas. A dosagem-alvo de manutenção deve ser entre 30 e 50 mg/kg/dia, dependendo do peso do paciente (900 mg/dia para 20 a 29 kg; 1.200 mg/dia para 29,1 a 39 kg; 1.800 mg/dia para mais de 39 kg). Para pacientes com menos de 20 kg, pode-se considerar uma dose inicial de 16 a 20 mg/kg. A dose máxima de manutenção deve ser alcançada em duas a quatro semanas e não deve exceder 60 mg/kg/dia, em duas tomadas ao dia.

Monitoração sérica de OXC é considerada de pequeno ou nenhum valor, pela farmacocinética linear do fármaco. Em casos seletos, a concentração plasmática associada à eficácia terapêutica é de 5 a 50 mg/l¹.

Acredita-se que não seja necessário monitorar o sódio sérico em pacientes assintomáticos, a menos que tenham riscos especiais, como aqueles que utilizam doses elevadas ou diuréticos e em idosos. OXC não é o FAE de primeira escolha para pacientes idosos¹².

De acordo com a revisão baseada em evidência da Liga Internacional contra a Epilepsia

(ILAE) para tratamento inicial das epilepsias focais recém diagnosticadas, em crianças, a OXC foi considerado o fármaco mais eficaz ou efetivo quando comparado com as demais¹³.

As vantagens e desvantagens da OXC estão listadas na tabela 4.

Tabela 4. Oxcarbazepina

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> Muito eficaz 	Hiponatremia
<ul style="list-style-type: none"> Toxicidade limitada 	Custo
<ul style="list-style-type: none"> Escalonamento rápido da dose 	
<ul style="list-style-type: none"> Pode ser tolerada por pacientes que tiveram hipersensibilidade à CBZ 	
<ul style="list-style-type: none"> Sem indução enzimática*, inclusive autoindução. 	

* Exceto contraceptivo oral.

Referências bibliográficas

- Gram L. Oxcarbazepine. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Filadélfia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1541-6.
- McLean MJ. Oxcarbazepine. Mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al. (eds.). *Antiepileptic drugs*. 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 451-8.
- Novartis Pharmaceutical Corporation. Tegretol (carbamazepine) prescription information [online]. 2013. Disponível em: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf>. Acesso em: 22 Jan 2014.
- Dam M, Ekberg R, Loynning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989;3:70-6.
- Christie W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997;26(3):451-60.

6. Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997;27:195-204.
7. Guerreiro M, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997;27:205-13.
8. Fisher R. Newer antiepileptic drugs. In: Wyllie E (ed.). *The treatment of epilepsy: principles and practice.* 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 920-30.
9. Guerreiro MM, Guerreiro CAM. Novas drogas antiepilépticas. In: Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias.* São Paulo: Lemos, 1998. p. 747-61.
10. Pennell PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Curr.* 2005;5(2):45-51.
11. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia.* 2007;48(11):2116-20.
12. Krämer G. Oxcarbazepine: adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs.* 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 479-86.
13. Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013. 54(3):551-63.

Parte 4

Os fármacos antiepilépticos com novas estruturas moleculares

11. Lamotrigina. A ação estendida de um bloqueador de canais

Maria Luiza Giraldes de Manreza

12. Vigabatrina. Potencialização gabaérgica mediante inibição enzimática irreversível

Patricia Saidón

Silvia Kochen

José Luiz Dias Gherpelli

13. Topiramato. Os múltiplos mecanismos de ação de um derivado sulfamato

Maria Luiza G. de Manreza

14. Gabapentina. Uma molécula não metabolizada

Luiz Henrique Martins Castro

Guilca Contreras-Caicedos

15. Pregabalina. Sucendendo a gabapentina com maior eficácia em crises parciais

Valentín Sainz Costa

16. Lacosamida. Um bloqueador de canal de sódio com perfil farmacocinético próximo ao ideal

Luis Carlos Mayor

17. Levetiracetam. O perfil farmacocinético próximo ao ideal em um fármaco de amplo espectro

Loreto Ríos-Pohl

Lamotrigina

A ação extendida de um bloqueador de canais

Maria Luiza G. de Manreza

Assistente Doutora da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Por muito tempo se acreditou que o uso crônico da fenitoína (PHT), fenobarbital (PB) e primidona (PRM) determinava alterações no metabolismo do folato, podendo causar anemia megaloblástica. Reynolds et al.¹ levantaram a hipótese de que a ação antiepiléptica desses fármacos antiepiléticos (FAEs) se devia às suas propriedades antifolato, fato corroborado na época com a descoberta, em estudos animais, de que o folato era uma substância convulsivante. A lamotrigina (LTG) foi sintetizada em 1970, durante uma pesquisa das propriedades anticonvulsivantes dos inibidores do folato, tendo sido testada clinicamente nos Estados Unidos em 1985 e aprovada em 1994^{2,3}.

Estrutura química

A LTG, (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina) (Figura 1) é um derivado da triazina, quimicamente não relacionado com os FAEs existentes³.

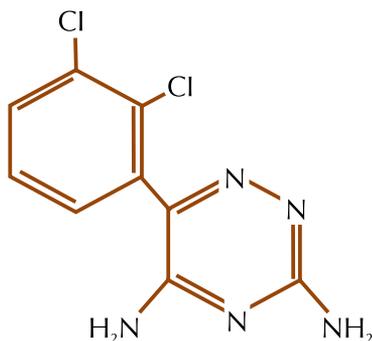


Figura 1. Estrutura molecular da lamotrigina.

Mecanismos de ação

Estudos em animais mostram que LTG previne crises epilépticas desencadeadas pelo eletrochoque máximo e as induzidas por pentilenotetrazol, com potência semelhante à da carbamazepina (CBZ) e da PHT, sugerindo eficácia em crises tanto primária quanto secundariamente generalizadas; é eficaz nas descargas eletrográficas induzidas eletricamente, mostrando ação tanto em crises parciais simples como em complexas; no modelo *kindling*, que é um modelo de crises parciais complexas, diminui significativamente o número de descargas; em modelos experimentais de crises de ausência, tem resposta variável, mostrando-se eficaz em alguns e ineficaz em outros^{2,3}.

Desses estudos, observa-se que LTG tem amplo espectro, levando a supor que possui vários mecanismos de ação. Sabe-se que bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem, estabilizando a membrana pré-sináptica, bloqueando as descargas repetitivas e prevenindo a liberação de aminoácidos excitatórios, em particular do aspartato e glutamato². Acredita-se que essa ação desempenhada nos canais de sódio seja um pouco diferente daquela observada com PHT e CBZ. Assim, no modelo induzido por veratrina, a PHT inibe igualmente a liberação de glutamato e de ácido gama-aminobutírico (GABA), enquanto LTG é duas vezes mais efetiva em bloquear a liberação de glutamato.

Tem-se mencionado que a LTG requer des-polarização prolongada para inibir as correntes de sódio. Em resposta à des-polarização da membrana, os canais de sódio são inativados em duas fases: uma rápida e uma lenta. A LTG facilita seletivamente a inativação rápida dos canais de sódio. Nakataniet al.⁴ acreditam que LTG inibe mais especificamente a região Nav1.4 Na⁺ e modifica a cinética do estado inativo.

Além desses mecanismos, outros têm sido aventados. Assim, é possível que LTG tenha alguma ação sobre os receptores NMDA. Para explicar sua ação nas crises de ausência, tem-se sugerido a ação da LTG nos canais de cálcio ou por analogia aos efeitos GABAérgicos dos benzodiazepínicos, nos quais desempenharia ação seletiva regional no bloqueio dos canais de sódio, de modo a agir também nos neurônios do sistema tálamo-cortical.

Farmacocinética

LTG é bem absorvida por via oral com bio-disponibilidade de aproximadamente 98% em voluntários sadios. A presença de alimentos no estômago não altera significativamente sua absorção^{2,3}.

Alcança pico de concentração em tempo relativamente pequeno, em uma a três horas após a ingestão, não sendo esse período afetado pela dose. Entre 50 e 400 mg, observa-se reação linear entre dose e concentração. LTG apresenta um segundo pico plasmático de absorção, tanto por via oral como por via intravenosa, em razão, provavelmente, da absorção intestinal.

LTG de liberação prolongada tem um revestimento que leva à dissolução entérica e um pequeno poro que determina a liberação gradual do fármaco em 12 a 15 horas, chamado sistema DiffCore. Estudos de farmacocinética em pessoas com epilepsia demonstram que o uso de uma dose de LTG de liberação prolongada é bioequivalente a duas ingestas de LTG de liberação imediata⁵.

No plasma, LTG apresenta ligação proteica de 50% e volume de distribuição de 0,9 a 1,3 l/kg.

A molécula não é metabolizada no sistema microsomal P450 hepático, mas sim por glicuronidação, sendo apenas uma pequena fração metabolizada por oxidação e metilação^{2,3}. Assim, LTG não determina indução ou inibição enzimática, apresentando apenas pequena autoindução, sem significado clínico, no início do tratamento. LTG não tem metabólitos ativos. Seu principal metabólito é o 2-N- glucuronídeo, um conjugado inativo, que é excretado pelos rins. Apenas uma pequena fração de LTG (aproximadamente 5%) é eliminada inalterada pela urina.

Dependendo da gravidade, patologias hepáticas podem influenciar a farmacocinética da LTG, determinam redução da dose de 50% a 70%. Por outro lado, doença renal crônica não determina alterações significativas na depuração de LTG.

A meia-vida da LTG é de 24 a 41 horas, sendo 24 horas em monoterapia, 15 horas quando associada a fármacos indutores do metabolismo hepático e 60 horas quando associada a inibidores.

Em crianças, LTG apresenta meia-vida discretamente menor. Além disso, estudos recentes sugerem que crianças menores (18 meses a 5 anos) a eliminam mais rapidamente do que as maiores (5 a 10 anos). Já a velocidade de absorção após ingestão oral parece semelhante à do adulto. Do ponto de vista prático, esses dados mostram que as crianças necessitam receber maior número de tomadas ao dia.

Em mulheres grávidas, é mencionado aumento da depuração de LTG, em cerca de 50%, que reverte imediatamente após o parto⁶. Portanto, o nível de LTG deve ser monitorado antes e depois da gravidez.

Ainda em mulheres, observa-se que a depuração de LTG varia com a idade, dependendo do nível hormonal. Estudos sugerem que pode haver uma queda transitória da depuração de LTG na perimenopausa ou na pós-menopausa precoce possivelmente relacionada à queda nos níveis de estrogênio⁷. Por outro lado, em mulheres com mais de 55

anos, na pós-menopausa, há aumento da depuração de LTG, apesar dos níveis baixos de estrogênio e progesterona. Acredita-se que esse fato pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo aumento do uso de terapia de reposição hormonal, mas seguramente outros mecanismos ainda desconhecidos devem estar envolvidos. De qualquer modo, de acordo com essas observações, mulheres que ingerem LTG podem precisar ajustar a dose para evitar efeitos adversos no período perimenopausa, bem como o agravamento das crises na pós-menopausa⁸.

Em idosos, a depuração de LTG é mais baixa em até 37%, observando-se aumento do pico de concentração e da meia-vida. Tal fato significa que nessa faixa etária podem ser empregadas doses mais baixas de LTG para obter concentração equivalente à de um adulto mais jovem^{2,3}.

Estudos sugerem que LTG atravessa fácil e rapidamente a placenta⁹ e também que está presente no leite materno em níveis clinicamente significantes¹⁰.

Interação medicamentosa

Em razão de suas características farmacocinéticas, como baixa ligação proteica e ausência de metabolização no sistema enzimático P450, não induzindo nem inibindo o metabolismo enzimático hepático, a LTG tem pouca interação medicamentosa.

Com outros fármacos antiepiléticos

A LTG não altera significativamente os níveis de outros FAEs. Tem sido referida apenas discreta diminuição (25%) dos níveis de valproato (VPA), duas semanas após a introdução de LTG. Aventa-se ainda a possibilidade de que LTG possa aumentar os níveis do epóxido da CBZ, já que sabidamente não eleva os níveis de CBZ, e sintomas de toxicidade, como cefaleia, náusea, tontura, diplopia e ataxia, são frequentemente referidos quando da administração de LTG a pacientes em uso de CBZ, desaparecendo com a redução da

dose. Efeito semelhante é observado em relação à oxcarbazepina^{2,3}.

Por outro lado, outros FAEs influenciam bastante o metabolismo da LTG. Fármacos indutores enzimáticos reduzem sua meia-vida em cerca de 50%. Esse efeito deve ser lembrado tanto na introdução como na retirada de fármacos indutores em politerapia com LTG. Estudos de farmacocinética mostram aumento no nível sérico da LTG quando da retirada do indutor associado. Anderson et al.¹¹ notaram que esse incremento foi mais significativo quando o agente indutor foi retirado totalmente e não durante a fase de diminuição da dose.

Por sua vez, FAEs inibidores enzimáticos aumentam a meia-vida de LTG. VPA prolonga a meia-vida de LTG provavelmente por inibir a glicuronidação hepática, que é sua maior via de eliminação. Estudos mostram que a máxima inibição na depuração de LTG por VPA é da ordem de 65% e essa inibição começa com doses baixas de VPA (125 a 250mg/dia), com efeito inibidor máximo ocorrendo com dose de VPA de 500mg/dia¹². Na prática, em razão dessas interações, observam-se efeitos adversos em politerapia. O surgimento de acentuado tremor em pacientes em uso de VPA que passam a receber LTG tem sido atribuído à interação farmacodinâmica entre esses dois medicamentos. Essa interação é difícil de ser entendida, já que teoricamente a LTG reduz os níveis de VPA. Os estudos clínicos de pacientes que apresentaram tremor quando utilizaram LTG e VPA são contraditórios: alguns referem que estavam em uso de altas doses da LTG e o tremor desapareceu com a diminuição dessa dose, enquanto outros referem melhora com a redução da dose de VPA. De modo semelhante, Burneo et al.¹³ observaram sinais de neurotoxicidade sob a forma de estado de mal de ausência em três adultos em tratamento com LTG quando se associou VPA, inicialmente por via intravenosa e depois por via oral. Os autores puderam demonstrar que nessa ocasião o nível de LTG estava substancialmente elevado quando comparado ao inicial.

Com outros fármacos

LTG praticamente não interfere em outros fármacos. Assim, não diminui os níveis de hormônios como os de contraceptivos orais ou de outros compostos lipossolúveis como o varfarina^{2,3}. LTG foi recomendada pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido como FAE ideal para as meninas em idade fértil, por não reduzir a eficácia dos contraceptivos orais, causar distúrbios menstruais nem ganho de peso¹⁴. Como consequência, observou-se um aumento proporcional da prescrição de LTG a adolescentes do sexo feminino¹⁵.

Mas se LTG não modifica as medicações a ela associadas, estas aumentam a depuração de LTG em até 80%, tanto fármacos indutores como inibidores enzimáticos¹⁶. Por um mecanismo desconhecido, acetaminofeno parece acelerar o metabolismo de LTG. Anticoncepcionais hormonais também alteram a concentração de LTG. Em revisão da literatura, Gaffield et al.¹⁷ observaram que a concentração de LTG diminuiu de 30% a 80% na associação com anticoncepcionais hormonais combinados, determinando, em algumas pacientes, a recorrência de crises antes controladas, bem como efeitos adversos quando o anticoncepcional foi suspenso. Por outro lado, Reimers et al.¹⁸, ao compararem as concentrações de LTG em mulheres em uso de contraceptivos não hormonais com aquelas que estavam ingerindo contraceptivos com etinilestradiol e contraceptivos com progestogênio, concluíram que é o componente etinilestradiol dos contraceptivos orais que interage com LTG. Nesse estudo, os contraceptivos contendo apenas progestogênio não alteraram as concentrações de LTG. De qualquer modo, em pacientes em uso de LTG e anticoncepcionais hormonais, deve-se avaliar o nível sérico de LTG.

Com outras terapias

As interações de FAEs com tratamentos dietéticos permanecem relativamente inexploradas. Em

modelo de eletrochoque máximo, a acetona, molécula cetônica com propriedades anticonvulsivantes que se encontra aumentada durante a administração da dieta cetogênica, potencializa os efeitos benéficos de VPA, CBZ, LTG e PB¹⁹.

Uso clínico

Pesquisas clínicas realizadas por diferentes autores entre 1986 e 1991 mostraram que LTG reduzia as descargas interictais em pacientes com epilepsia refratária, limitava a fotossensibilidade em pacientes fotossensíveis e diminuía a frequência de complexos de espícula-onda em pacientes com crises de ausência. A partir disso, surgiram vários trabalhos de LTG como fármaco adjuvante, nos vários tipos de crises, em epilepsias de difícil controle. McKee e Brodie³ reviram dez dessas publicações, e em nove, LTG apresentou-se eficaz, reduzindo a frequência das crises em 17% a 59% dos pacientes em comparação ao grupo placebo. O único estudo em que a LTG não foi estatisticamente eficaz foi realizado em pacientes institucionalizados com epilepsia muito grave.

Compreende-se, assim, o crescimento do uso de LTG. Comparando as prescrições de FAEs pela primeira vez em 2000 e 2001 com as de 2009 e 2010, observam-se diminuição significativa na proporção de CBZ e PHT e aumento significativo na proporção de LTG e levetiracetam prescritos. Pickrell et al.²⁰ acreditam que o incremento do uso de LTG reflete sua melhor tolerabilidade com eficácia semelhante quando comparado com CBZ em pacientes com crises focais.

LTG foi aprovada como terapia de adição a pessoas com mais de dois anos de idade para crises focais, tônico-clônicas primariamente generalizadas e crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut e para conversão em monoterapia para maiores de 16 anos de idade com crises focais refratárias a CBZ, PHT, PRM ou VPA. Na prática, LTG é utilizada em outros tipos de crises, bem como monoterapia em epilepsia de início recente.

Tipos de crises

LTG possui amplo espectro de ação, atuando em crises focais e generalizadas^{2,3,21}.

Sua ação em crises focais foi verificada em estudos de adição, envolvendo um total de 457 pacientes com epilepsia focal de difícil controle, observando-se redução na frequência das crises de 50% ou mais, em mais de um quarto deles, especialmente em doses mais elevadas^{22,23}. Esses estudos mostram ainda que a eficácia de LTG é semelhante à de CBZ, PHT e VPA²²⁻²⁴. Em um estudo prospectivo de epilepsia focal recém-diagnosticada, o SANAD (*Standard and New Antiepileptic Drugs*), LTG em monoterapia mostrou-se tão efetiva como CBZ e mais bem tolerada que TPM²⁵. Em revisão da literatura para identificar a eficácia a longo prazo de FAEs como monoterapia inicial para pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada ou tratada, Glauser et al.²⁶ constataram que em relação a crises focais no adulto, os trabalhos analisados permitiram classificar LTG como nível C, ou seja, “possivelmente eficaz ou eficaz em monoterapia”.

Vários autores referem a eficácia da LTG nas crises generalizadas, em especial nas crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs), mas também nas crises de ausência típica e atípica e nas atônicas^{2,3,21}. Nas crises mioclônicas, embora existam referências quanto à eficácia de LTG em mioclonias associadas à epilepsia mioclônico-atônica, à epilepsia mioclônica juvenil e à ausência mioclônica, observa-se que, ocasionalmente, LTG pode não controlar ou até mesmo piorar crises mioclônicas²⁷⁻³⁰. No estudo SANAD, para tratar crises generalizadas ou não classificadas recém-diagnosticadas, VPA foi melhor que LTG, especialmente nas formas generalizadas idiopáticas quanto à remissão em 12 meses, embora não tenha havido diferença significativa em relação ao tempo para ocorrer a primeira crise²⁵. Alguns autores consideram que LTG é a medicação de escolha para meninas com epilepsia mioclônica juvenil devido

aos eventos adversos de VPA em mulheres³¹. Na revisão realizada por Glauser et al.²⁶ quanto à eficácia dos FAEs em epilepsia de início recente em adultos caracterizada por crises generalizadas, os autores observaram que os trabalhos analisados permitiram classificar LTG como nível D, ou seja, “potencialmente eficaz ou eficaz em monoterapia”.

Na infância

Em crianças, embora o número de publicações seja menor, acredita-se que LTG apresenta eficácia semelhante à observada em adultos.

Trabalhos mostram que cerca de 30% das crianças com crises focais e 24% a 53% das com crises generalizadas apresentam redução de frequência das crises de 50% ou mais³². Também tem sido referida sua ação em crises de ausência, atônicas e em espasmos epiléticos³². Em revisão da literatura sobre eficácia/efetividade dos FAEs no tratamento de crises de início focal em crianças, Arya e Glauser³³ verificaram que LTG em monoterapia tem, na melhor das hipóteses, evidência classe III, enquanto, como terapia adjuvante, tem evidência classe I. Quanto ao tratamento inicial de crises TCGs na infância, Glauser et al.²⁶ não encontraram referências capazes de determinar o grau de evidência da LTG nesse tipo de crise nessa faixa etária.

Quanto às síndromes epiléticas, observa-se que LTG é mais comumente utilizada como segunda opção ou como medicamento de adição em formas refratárias.

Na epilepsia ausência da infância, Glauser et al.³⁴, em um estudo multicêntrico americano, observaram que em crianças com epilepsia ausência de início recente LTG foi menos eficaz que VPA e etossuximida (ESM).

Na síndrome de West, há 50% de redução na frequência das crises em 30% das crianças. Cianchetti et al.³⁵ observaram em três crianças com síndrome de West sintomática eficácia rápida com doses baixas de LTG (0,15 e 0,50 mg/kg/dia), concluindo que esse fármaco deve ser considera-

do uma segunda ou terceira opção na terapêutica dessa síndrome, iniciando-se o tratamento com doses baixas da medicação.

Na síndrome de Lennox-Gastaut, LTG é bem tolerada, determinando melhora na qualidade de vida e diminuição na frequência das crises, especialmente nas crises tônicas, atônicas e TCGs³⁶.

Na epilepsia mioclônica-atônica (síndrome de Doose), LTG seria útil em alguns subgrupos de início mais tardio, mas poderia piorar os de início precoce³⁷. Mais recentemente, tem-se sugerido que LTG pode ser uma alternativa como terapia adjuvante a crianças com síndrome de Doose³⁸.

Na epilepsia mioclônica severa da infância (síndrome de Dravet), LTG está contraindicada por determinar piora não apenas das crises mioclônicas, mas também das crises convulsivas^{29,30}.

Na síndrome de Landau-Kleffner, Buchanan³⁹ referiu melhora das crises de ausência em até 70%, em um menino de quatro anos de idade, em que utilizou LTG 3,5 mg/kg/dia em monoterapia.

Em idosos

Estudos demonstram que LTG é uma medicação eficaz e bem tolerada por pessoas com epilepsia com 65 anos de idade ou mais⁴⁰. Na revisão realizada por Glauser et al.²⁶ quanto à eficácia dos FAEs em epilepsia com crises focais de início recente em idosos, LTG apresentou nível A. No entanto, segundo Jankovic e Dostic⁴¹, LTG não deve ser prescrita a pacientes idosos com anormalidades de condução cardíaca ou história de arritmia ventricular. Ainda em idosos, deve-se lembrar que a depuração de LTG pode ser elevada por outras medicações, com consequente redução de seus níveis séricos.

Politerapia

A LTG é bastante utilizada como fármaco adjuvante. Desse uso adveio a observação da possibilidade de um sinergismo de ação entre LTG e

vigabatrina (VGB) e entre LTG e VPA, em pacientes com epilepsia focal refratária e com crises de ausência, respectivamente.

A literatura tem referido os efeitos benéficos da associação LTG-VPA em epilepsia refratária, em especial na infância. Consta que baixas doses de LTG administradas a pacientes em uso de VPA são efetivas no tratamento de crises de ausência típica. Thome-Souza e Valente⁴² avaliaram 51 pacientes, de 4 a 16 anos de idade (31,4% com epilepsia generalizada e 69,6% com epilepsia focal), e observaram que a associação foi eficaz em 39 pacientes (76,5%) no primeiro ano de seguimento e em 36 (70,6%) no segundo ano, com redução nas crises de queda em 22 (88,5%). Os efeitos adversos incluíram *rash*, tendo levado quatro pacientes a interromper o tratamento (7,8%). As autoras observaram ainda que a introdução mais lenta de LTG minimiza os efeitos adversos, melhorando a qualidade de vida e adesão ao tratamento, e a eficácia terapêutica se mantém com doses mais baixas de LTG, mesmo após o primeiro ano de tratamento.

Em modelos experimentais, a associação de LTG e oxcarbazepina ou CBZ determinou pior controle das crises do que seria previsto, sugerindo que esses dois agentes podem não ser clinicamente sinérgicos⁴³. No entanto, na prática clínica, muitos referem sucesso com essa combinação.

Outras indicações

Outras indicações de LTG, que não a antiepiléptica, têm sido pesquisadas. Estudos experimentais em ratos demonstraram a possibilidade de utilizar LTG em isquemia cerebral focal devido a sua capacidade de inibir aminoácidos excitatórios, que atualmente são considerados um fator importante no mecanismo de lesão celular nessa patologia.

LTG tem sido avaliada ainda para tratar transtorno bipolar, abuso de cocaína, neuralgia do trigêmeo, síndrome de SUNCT (*short-lasting unilateral*

neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) e analgesia pós-operatória⁴⁴.

Efeitos adversos

Em geral, LTG é bem tolerada. As reações adversas mais comuns dizem respeito ao sistema nervoso central: cefaleia, náusea e vômito, diplopia, tontura e ataxia são leves, não sendo necessário suspensão do tratamento^{2,3,45}. Muitos desses efeitos são mais frequentes em pacientes que utilizam a associação de LTG e CBZ.

Tremor é referido na associação com VPA⁴². Sedação pode ocorrer, mas é menos frequente. Alterações de comportamento, como agressividade, irritabilidade, agitação, confusão, alucinação e mesmo psicose, são descritas, principalmente, em indivíduos com distúrbios psíquicos progressos ou, ainda, em crianças com deficiência mental. Mudanças positivas de comportamento, como melhora da atenção, da atividade e sensação de bem-estar, são mais frequentemente referidas.

O *rash* cutâneo é o fator mais comum de descontinuação do fármaco. O mecanismo fisiopatológico é desconhecido, mas acredita-se que tenha base genética⁴⁶. Aventa-se ainda a hipótese de que LTG produza metabólitos ativos na pele, capazes de ativar o sistema imune, e a hipersensibilidade estaria associada à quantidade de LTG ou metabólitos ativos no tecido cutâneo⁴⁷. Em um modelo em roedores, pelo menos 10% da LTG foi encontrada na pele de ratos quatro horas após uma única dose intravenosa⁴⁸. Na associação de LTG e VPA, acredita-se que a glicuronidação de LTG seja inibida, ocorrendo aumento da oxidação. No entanto, até agora, não se verificou nenhum metabólito reativo da LTG associado à erupção cutânea⁴⁹.

A frequência e gravidade do *rash* variam de acordo com a faixa etária e os fatores da doença. Em crianças (2 a 16 anos) em politerapia, a incidência de formas graves com hospitalização e a necessidade de interromper a medicação são de 0,8%, enquanto em adultos são de 0,3%. Em pa-

cientes com distúrbio bipolar, a incidência é de 0,08% em monoterapia e de 0,13% em politerapia.

O risco de ocorrer *rash* com maior gravidade parece estar relacionado à dose inicial de LTG muito elevada ou quando é titulada rapidamente. A associação de VPA com LTG parece também ser um fator de risco tanto a crianças como a adultos.

A intensidade do *rash* é variável: pode ser leve, não necessitando interromper o tratamento; algumas vezes é mais grave, acompanhado de sinais sistêmicos, como febre, mal-estar, artralgia, mialgia, linfadenopatia e eosinofilia; e, finalmente, em alguns pacientes, pode ocorrer síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, por vezes grave, levando a óbito.

A síndrome de Stevens-Johnson foi inicialmente referida em 1/200 ou mesmo 1/50 crianças, contraindicando, segundo alguns, o uso de LTG a pacientes com menos de 12 anos de idade. Essa incidência elevada foi referida em crianças nórdicas^{2,3}.

Síndrome de DRESS [*drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms*], erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos tem sido referida esporadicamente com o uso de LTG. Trata-se de uma reação de hipersensibilidade a fármacos rara e potencialmente fatal, caracterizada por erupção cutânea, febre, linfadenopatia e envolvimento visceral^{50,51}. Nessa síndrome, o diagnóstico precoce é importante para o prognóstico.

Schlienger et al.⁵² reviram no período de 1958 a 1988 os casos de reação cutânea à LTG, publicados ou não. Eles encontraram 79 referências, mas apenas 43 de síndrome de Stevens-Johnson e 14 de necrólise epidérmica tóxica puderam ser analisadas e comparadas, não tendo sido verificadas diferenças significativas. No grupo da síndrome de Stevens-Johnson, a dose média de LTG era de 50mg e havia associação com VPA em 74% dos casos. No grupo de necrólise epidérmica tóxica, esses números eram, respectivamente, de 87,5mg

e 64%. A idade média de início foi de 17 anos em ambos os grupos. Os autores referiram ainda que, entre os 13 casos publicados, ocorreram dois óbitos em pacientes com necrólise epidérmica tóxica, sendo em um associada ao envolvimento de múltiplos órgãos. Além deste, envolvimento de múltiplos órgãos ocorreu em mais um paciente e apenas do fígado, em outro.

Na literatura, existem relatos de falência de múltiplos órgãos e óbito em pacientes em uso de LTG, mas que não puderam ser atribuídos diretamente a esse fármaco, pois havia outros fatores, como septicemia e estado de mal epilético⁵³.

A readministração de LTG é viável após erupção cutânea benigna ou mesmo com alguma gravidade. Nesses casos, deve-se aguardar quatro semanas a partir da primeira erupção e a reintrodução deve ser mais lenta que a inicial⁵⁴. Quando a erupção cutânea é mais grave, não há dados confiáveis disponíveis sobre a segurança à reexposição.

Efeitos adversos menos comuns com LTG incluem anormalidades dos movimentos oculares, alterações comportamentais, movimentos anormais, como coreia e tiques, de modo semelhante à síndrome de Tourette⁵⁵.

Dados sobre as repercussões fetais de LTG durante a gravidez não está bem determinado. LTG cruza a barreira placentária, levando a uma concentração fetal semelhante à materna⁵⁶. LTG é apenas um fraco inibidor do folato, não tendo sido descritas malformações associadas a seu uso⁵⁶.

LTG é bem tolerada na infância, especialmente em relação aos distúrbios cognitivos observados em menos de 1% das crianças. Os efeitos adversos mais comumente referidos, do mesmo modo que em adultos, são tontura, sonolência, náusea, vômito e cefaleia^{32,45}.

Os efeitos da superdosagem de LTG puderam ser avaliados em pacientes que ingeriram de 1.350 a 4.000 mg do fármaco. Todos sobreviveram sem sequelas e nenhum apresentou alteração

cardíaca. Nas doses mais baixas, observaram-se sonolência, tontura, nistagmo e ataxia. Nas doses mais elevadas, ocorreu coma, de duração variável, de acordo com a dose. Dois pacientes apresentaram leve hipotermia⁵⁷.

Exacerbação de crises

A piora da sintomatologia epilética quando do uso de FAE pode decorrer de:

- reação adversa, que pode ser dose-relacionada ou idiossincrásica;
- mecanismo farmacodinâmico, que diz respeito à escolha errada do FAE ou à reação paradoxal.

Embora não seja comum a exacerbação das crises epiléticas em intoxicação por LTG, Guerini et al.⁵⁸ relataram a ocorrência de estado de mal mioclônico em uma criança com síndrome de Lennox-Gastaut quando a dose de LTG foi aumentada de 15 para 20mg/kg/dia, que regrediu após a interrupção da medicação.

Quanto à escolha do FAE, tem-se demonstrado que LTG piora crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica severa da infância³⁰. Assim, o uso desse fármaco parece inadequado a essa síndrome.

De modo paradoxal, a literatura refere alguns pacientes com piora das crises epiléticas devido ao uso de LTG. Catania et al.⁵⁹ descreveram o caso de uma menina de cinco anos de idade com epilepsia rolândica que apresentou deterioração cognitiva e piora das crises focais após o uso de LTG. Trinka et al.⁶⁰ observaram três pacientes adultos que desenvolveram estado de mal não convulsivo com mioclonias após a substituição de VPA por LTG. Biraben et al.²⁷ referiram piora das crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil que receberam LTG.

Gelisse et al.⁶¹ descreveram o caso de um paciente de cinco anos com epilepsia benigna com pontas centrotemporais com mioclonias negativas proximais como o único tipo de crise que

sofreu agravamento importante das crises quando LTG (25 mg/dia) se associou a VPA (400 mg/dia). LTG foi retirada, havendo imediata melhora do quadro clínico.

Formas de administração

Estudos multicêntricos internacionais descreveram o uso de LTG a partir da suspensão gradativa de FAEs associados. Assim, em pacientes que se beneficiaram com LTG, o fármaco foi mantido em 83% deles e, como monoterapia, em 52%³.

Gil-Nagel⁶² reviu a literatura sobre o uso de novos FAEs em epilepsias de início recente, verificando que LTG, no controle de crises parciais e tônico-clônicas primária ou secundariamente generalizadas, apresenta eficácia semelhante à de CBZ e PHT, sendo sua tolerabilidade melhor em relação à CBZ e semelhante à da PHT, exceto pela ocorrência de *rash* cutâneo, que foi mais frequente com LTG, provavelmente por titulação rápida. Quando comparada a VPA, LTG também determinou maior tempo de manutenção da terapia. Finalmente, LTG foi utilizada como monoterapia em crianças e adolescentes com epilepsia ausência, tendo demonstrando eficácia (62%) significativamente maior que a do placebo (21%). Gil-Nagel⁶² concluiu que LTG em monoterapia é eficaz, bem tolerada, com poucos efeitos sobre a cognição, apresentando como limitação a necessidade de titulação lenta, para evitar *rash* cutâneo.

Como se pode verificar no esquema a seguir, a dose de LTG varia se prescrita em mono ou em politerapia, porque sua meia-vida diminui quando em associação com indutores enzimáticos e aumenta quando com inibidores, como VPA e, provavelmente, felbamato.

Adultos

- IA-Sem VPA -Dose inicial: 25mg/dia
- Dose de manutenção: 200 a 400mg/dia

IB-Com VPA -Dose inicial: 25mg em dias alternados

-Dose de manutenção: 100 a 200mg/dia

Crianças

IIA-Sem VPA -Dose inicial: 2mg/kg/dia

-Dose de manutenção: 5mg/kg/dia

-Dose máxima: 15mg/kg/dia

IIB-Com VPA -Dose inicial: 0,5mg/kg/dia

-Dose de manutenção: 1mg/kg/dia

-Dose máxima: 5mg/kg/dia

A introdução de LTG deve ser lenta a fim de evitar efeitos adversos, em especial *rash* cutâneo. Uma regra prática consiste em iniciar o tratamento com uma dose baixa, variável de acordo com a idade e o medicamento associado, sendo dobrada a cada 15 dias. Atualmente, com a descrição da ocorrência da síndrome de Stevens-Johnson, alguns recomendam uma introdução ainda mais lenta.

LTG pode ser utilizada em duas ingestas diárias. Alguns pacientes, especialmente crianças, com velocidade rápida de eliminação, necessitam receber o fármaco em regime de três tomadas ao dia. Por outro lado, pacientes em uso concomitante de VPA podem receber LTG apenas uma vez ao dia.

Dosagem de níveis séricos

A dosagem de LTG pode ser feita tanto no sangue como no líquido cefalorraquidiano. O nível terapêutico exato de LTG ainda não está bem definido. As observações iniciais, quando do lançamento do fármaco, referiam que ele estaria entre 1 e 4 mg/l, mas observou-se com o tempo que muitos pacientes necessitam de doses maiores e toleram-nas. Estudos mais atuais têm observado que aparentemente não há relação significativa entre concentração sérica de LTG e seu efeito antiepiléptico, bem como com a ocorrência de efeitos adversos.

Referências bibliográficas

1. Reynolds EH, Milner G, Matthews DM, et al. Anti-convulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis and acid folic metabolism. *Quart J Med.* 1966;35:521-37.
2. Gilliam FG, Gidal BE. Lamotrigine. In: Wyllie E (ed.). *The treatment of epilepsy. Principles and practice.* 5. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2011. p. 704-9.
3. McKee PJW, Brodie MJ. Lamotrigine. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al.(eds.). *The treatment of epilepsy.* Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 438-45.
4. Nakatani Y, Masuko H, Amano T. The effect of lamotrigine on Na(v)1.4 voltage-gated sodium channels. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(2):203-6.
5. Tompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong R, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). *Epilepsia.* 2008;49:410-7.
6. Tran TA, Leppik LE, Blesi RN, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology.* 2002;59:251-5.
7. Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology.* 2009;73:1388-93.
8. Wegner I, Tomson T, Lukic S, et al. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. *Epilepsy Behav.* 2010;19:86-8.
9. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vähäkangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):677-82.
10. Madadi P, Ito S. Perinatal exposure to maternal lamotrigine: clinical considerations for the mother and child. *Can Fam Physician.* 2010;56(11):1132-4.
11. Anderson GD, Gidal BE, Messenheimer JA, et al. Time course of lamotrigine de-induction: impact of step-wise withdrawal of carbamazepine or phenytoin. *Epilepsy Res.* 2002;49(3):211-7.
12. Gidal BE, Sheth R, Parnell J, et al. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Res.* 2003;57(2-3):85-93.
13. Burneo JG, Limdi N, Kuzniecky R, et al. Neurotoxicity following addition of intravenous valproate to lamotrigine therapy. *Neurology.* 2003;60:1991-2.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011 Appraisal consultation document: newer drugs for epilepsy in adults. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=76382>
15. Ackers R, Besag FM, Wade A, et al. Changing trends in antiepileptic drug prescribing in girls of child-bearing potential. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):443-7.
16. Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit.* 2012;34(4):440-5.
17. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception.* 2011;83(1):16-29.
18. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia.* 2005;46(9):1414-7.
19. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):157-63.
20. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, et al. Trends in the antiepileptic drug prescribed for epilepsy between 2000 and 2010. *Seizure.* 2014;23(1):77-80.
21. Brodie MJ. Lamotrigine-an update. *Can J Neurol Sci.* 1996;23(4)(suppl. 2):S6-S9.
22. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet.* 1995;345:476-9.
23. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology.* 1998;51(4):1018-25.
24. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia.* 1999;40(5):601-7.
25. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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.* 2007;369(9566):1000-15.
26. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.

27. Biraben A, Allain H, Scarabian JM, et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2000;55:1758-9.
28. Dulac O, Plouin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy childhood: 1996 Royamount meeting. *Epilepsy Res*. 1998;30(2):91-106.
29. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizure in children. *Epilepsia*. 1998;39(suppl.):S2-S10.
30. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(5):508-12.
31. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007;9(4):353-412.
32. Pellock JM. Lamotrigine. *J Child Neurol*. 1997;12(suppl. 1):1.
33. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013;27(4):273-86.
34. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.
35. Cianchetti C, Pruna D, Coppola G, et al. Low-dose of lamotrigine in West syndrome. *Epilepsy Res*. 2002;51:199-200.
36. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1807-12.
37. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res*. 1998;29(2):147-54.
38. Doege C, May TW, Siniatchkin M, et al. Myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) - a lamotrigine responsive epilepsy? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):29-35.
39. Buchanan N. Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow up to four years. *Seizure*. 1996;5(30):209-14.
40. Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy Behav*. 2010;17(3):395-401.
41. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(1):81-91.
42. Thome-Souza S, Valente KD. Valproate and lamotrigine in pediatric patients with refractory epilepsy: after the first year. *Pediatr Neurol*. 2013;48(6):436-42.
43. Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia*. 2004;45(8):895-907.
44. Gutierrez-Garcia JM. SUNCTS syndrome responsive to lamotrigine. *Headache*. 2002;42:823-5.
45. Duchowny M, Gilman J, Messenheimer J for the Lamictal Pediatric Study Group. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol*. 2002;17:278-85.
46. Li LJ, Hu FY, Wu XT, et al. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese. *Epilepsy Res*. 2013;106(1-2):296-300.
47. Gaeta F, Alonzi C, Valluzzi RL, et al. Hypersensitivity to lamotrigine and nonaromatic anticonvulsant drugs: a review. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2874-82.
48. Maggs JL, Naisbitt DJ, Tetley JN, et al. Metabolism of lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate. *Chem Res Toxicol*. 2000;13(11):1075-81.
49. Lu W, Uetrecht JP. Possible bioactivation pathways of lamotrigine. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1050-6.
50. Roquin G, Peres M, Lerolle N, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1998-2000.
51. Naveen KN, Ravindra MS, Pai VV, et al. Lamotrigine induced DRESS syndrome. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(6):798-800.
52. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 1998;39(suppl. 7):S22-S26.
53. Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, et al. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in children receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology*. 1997;19:1442-4.
54. Serrani Azcurra DJ. Lamotrigine rechallenge after a skin rash. A combined study of open cases and a meta-analysis. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6(4):144-9.
55. Das KB, Harris C, Smyth DPL, et al. Unusual side effects of lamotrigine therapy. *J Child Neurol*. 2003;18:479-80.

56. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*. 2002;59(2):251-5.
57. Messenheimer J. Lamotrigine. In: Wyllie E (ed.). *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. 2. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997. p. 899-905.
58. Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, et al. Myoclonic status epilepticus following high-dose lamotrigine therapy. *Brain & Development*. 1999;21:420-4.
59. Catania S, Cross H, de Souza C, et al. Paradoxical reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 1999;40(11):1657-60.
60. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, et al. Non-convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol*. 2002;249:1417-22.
61. Géresse P, Genton P, Velizarova R, et al. Worsening of negative myoclonus by lamotrigine in a case of idiopathic focal epilepsy of children with long-term follow-up. *Brain Dev*. 2012;34(3):248-50.
62. Gil-Nagel A. Review of new antiepileptic drugs as initial therapy. *Epilepsia*. 2003;44(suppl. 4):S3-S10.

Vigabatrina

Potencialização gabaérgica mediante inibição enzimática irreversível

Patricia Saidón

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina

Silvia Kochen

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina

José Luiz Dias Gherpelli

Livre-docente em Neurologia. Assistente do Serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Estrutura química

A vigabatrina (VGB) é um composto estruturalmente análogo ao ácido gaba-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório mais importante do sistema nervoso central (SNC) de mamíferos. Sua síntese data de 1974 e foi o primeiro fármaco antiepiléptico (FAE) sintetizado com um mecanismo de ação especificamente determinado desde o início de seu desenvolvimento.

A enzima ácido gaba-aminobutírico alfa-oxo-glutarato transaminase (GABA-transaminase) está

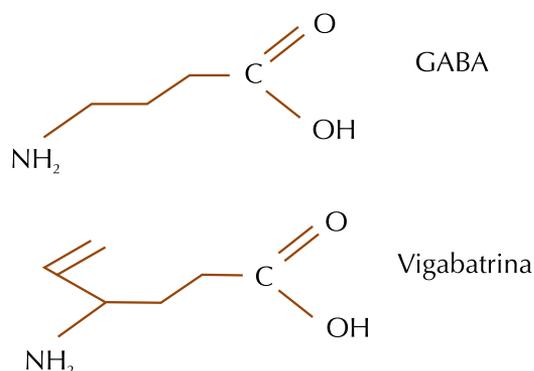


Figura 1. Estrutura química do GABA e da vigabatrina.

presente nos neurônios e na glia e determina a deaminação oxidativa do GABA em semialdeído succínico. Foram identificadas várias substâncias que inibem essa enzima, entretanto também inibem a síntese de GABA. A VGB apresenta ação seletiva em relação à GABA-transaminase, inibindo-a. A estrutura química da VGB e do GABA é muito similar e tal semelhança permite a interação específica entre a VGB e a GABA-transaminase (Figura 1). A VGB é uma substância essencialmente inerte até que a enzima GABA-transaminase promova sua transformação, liberando um grupamento químico reagente da molécula, o qual estabelece uma ligação irreversível e inativação da enzima. Como consequência, a atividade da GABA-transaminase somente pode ser restabelecida por meio da síntese *de novo* da enzima.

Mecanismos de ação

De forma irreversível, a VGB se liga à enzima GABA-transaminase, responsável pela degradação do GABA, promovendo um aumento da concentração cerebral desse neurotransmissor. Esse aumento da concentração de GABA determina

uma maior atividade inibitória no SNC, o que, na prática, significa um efeito antiepiléptico.

Experimentalmente, quando administrada em dose única, a VGB ocasiona inibição da atividade da GABA-transaminase, que é dose-dependente. O aumento da concentração do GABA ocorre três a quatro horas após a administração e mantém-se por mais de 24 horas. Com a administração contínua, o mesmo efeito é observado com doses menores.

Uso clínico

Existem limitações de natureza ética e científica na avaliação de novos FAEs. Estudos ideais são aqueles realizados em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada, em que a eficácia desses fármacos é comparada com placebo ou outros FAEs de eficácia comprovada. Contudo, na fase inicial de investigação, a maioria dos estudos, tanto em adultos quanto em crianças, é realizada em pacientes com epilepsia de difícil controle. Neles, a VGB foi utilizada como fármaco adicional à terapia vigente em diferentes tipos de epilepsia conforme a faixa etária. Em adultos, foi usada em pacientes com crises epiléticas do tipo parcial complexa, com ou sem generalização secundária¹, enquanto em crianças, predominantemente em crises do tipo misto (parciais sintomáticas, ausências atípicas, espasmos infantis, tônicas e atônicas generalizadas), características das síndromes epiléticas refratárias da infância (como a síndrome de Lennox-Gastaut), e no tratamento de espasmos infantis na síndrome de West. As anormalidades visuais, relacionadas ao uso crônico do fármaco, limitaram muito sua utilização de forma prolongada (vide efeitos adversos).

– **Adultos:** a VGB é um medicamento eficaz no tratamento de crises parciais, em doses que variam de 2 a 6 g/dia. A eficácia parece aumentar com o incremento da dosagem, entretanto não existem muitos estudos controlados sobre o efeito desse FAE com doses acima de 4 g/dia. Entre 35% e 45% dos pacientes com epilepsia de difícil controle apresentam redução superior a 50% na frequência

de crises parciais, com ou sem generalização. A VGB não mostra a mesma eficácia no controle de crises tônico-clônicas generalizadas. Após cinco a sete anos de tratamento, estudos prospectivos revelaram que 50% a 65% dos pacientes ainda se beneficiavam com o uso do fármaco². Poucos estudos trataram da eficácia da VGB como FAE de primeira escolha no tratamento da epilepsia parcial em adultos. Sua eficácia foi inferior à da carbamazepina (CBZ) quando utilizada em pacientes com epilepsia parcial recém-diagnosticada, apesar de ter sido mais bem tolerada³.

– **Crianças:** na infância, verificam-se as principais síndromes epiléticas refratárias ao tratamento medicamentoso. Os seguintes tipos de epilepsia apresentaram resposta favorável à VGB na faixa etária pediátrica, em ordem decrescente de eficácia: espasmos epiléticos, especialmente os que têm como etiologia esclerose tuberosa, epilepsias parciais criptogênicas e sintomáticas, outras epilepsias generalizadas sintomáticas e síndrome de Lennox-Gastaut⁴. As doses variam entre 40 e 100 mg/kg/dia. Crianças com epilepsias mioclônicas não progressivas apresentam tendência à piora na frequência de crises mioclônicas com a introdução de VGB, portanto o fármaco deve ser utilizado com cuidado nesses casos⁵⁻⁸.

Pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut apresentaram redução superior a 50% da frequência de crises em 45% dos casos, entretanto pode ocorrer aumento na frequência de crises mioclônicas.

Há estudos que mostraram que a eficácia da monoterapia com VGB é comparável à da CBZ em crianças com crises parciais recém-diagnosticadas.

– **Síndrome de West:** atualmente, a VGB é o fármaco de primeira escolha nesses pacientes, principalmente se a etiologia é a esclerose tuberosa⁵. A eficácia terapêutica situa-se entre 50% e 70% dos casos, e naqueles secundários à esclerose tuberosa, atinge níveis de quase 100% dos casos. VGB tem se mostrado eficaz ainda na síndrome de West associada a outras lesões estruturais do sistema

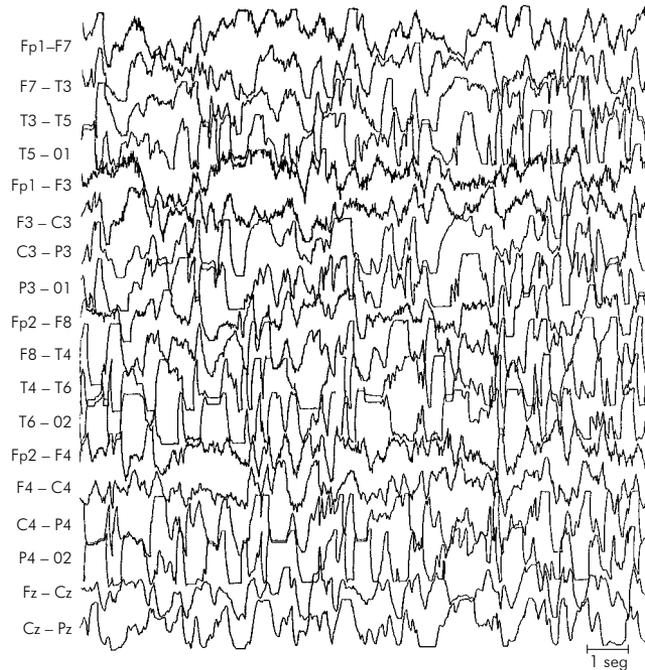


Figura 2. EEG de paciente de 10 meses de idade, com encefalopatia multicística da infância. Espasmos infantis há 3 dias. Padrão hipsarrítmico.

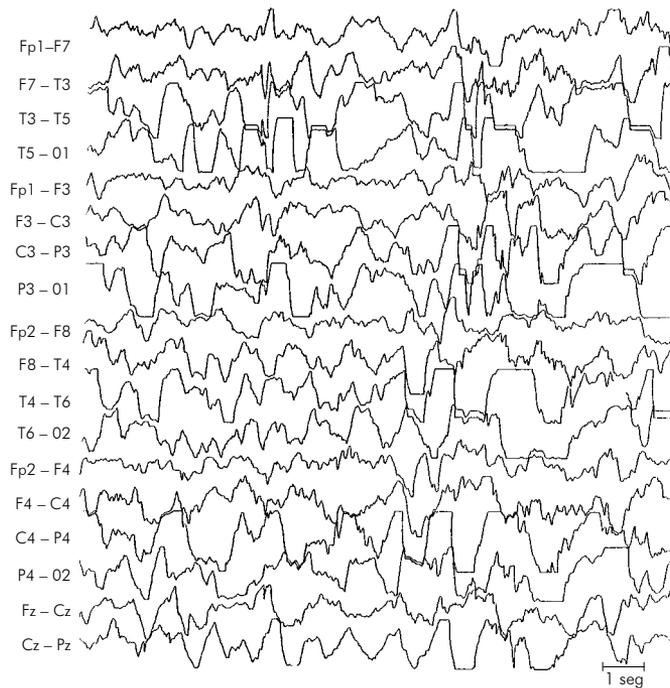


Figura 3. EEG do mesmo paciente 12 dias após a introdução de vigabatrina na dose de 80 mg/kg/dia. Melhora do traçado. Notam-se descargas epileptiformes em áreas posteriores do hemisfério cerebral esquerdo.

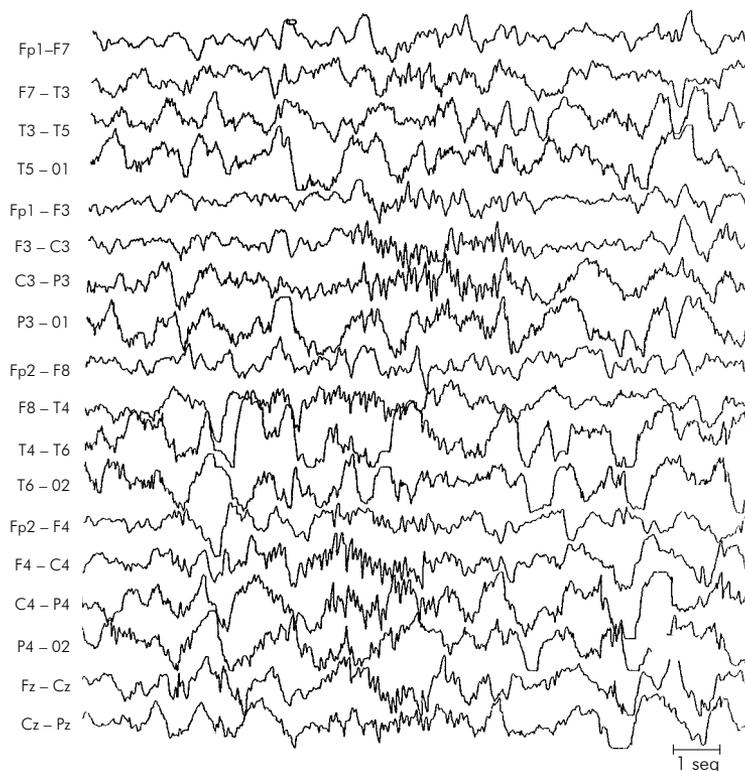


Figura 4. EEG aos 11 meses de idade, obtido 30 dias após introdução de vigabatrina. Os elementos próprios do sono leve (fusos de sono) estão presentes de forma assíncrona em regiões centrais. Traçado dentro dos limites da normalidade para a idade.

nervoso⁹. As doses preconizadas no tratamento dos espasmos infantis são maiores que as habituais, variando de 100 a 150 mg/kg/dia¹⁰. As figuras 2 a 4 mostram registros eletroencefalográficos de uma criança cujos espasmos foram diagnosticados três dias após o início do quadro e remitiram três dias após a introdução de VGB 80 mg/kg/dia.

Níveis séricos

A concentração plasmática de VGB apresenta relação linear com a dose do fármaco ingerida, a qual alcança o cérebro facilmente. Ante seu mecanismo de ação, ou seja, inibição irreversível da GABA transaminase, não há correlação entre o efeito farmacológico e sua distribuição no sangue

ou cérebro e seu efeito biológico perdura por um período muito mais longo que o daquele em que a VGB é detectada no sangue. Consequentemente, a monitoração dos níveis plasmáticos da VGB é inútil para calcular a dosagem, pois sua concentração não se relaciona à eficácia clínica ou à ocorrência de efeitos adversos. Os níveis de VGB apresentam grande variabilidade individual. Nas doses habitualmente empregadas em adultos, os níveis médios encontrados após administração crônica são de 42 µg/ml (\pm 25 µg/ml). A maioria dos pacientes apresenta níveis entre 20 e 60 µg/ml. A medida das concentrações plasmáticas pode ser usada para verificar a adesão à terapêutica e em pacientes idosos ou com insuficiência renal, nos quais podem ser verificados níveis séricos muito elevados¹¹.

Farmacocinética

Absorção: é rápida, com picos séricos obtidos após duas horas da administração de doses entre 0,5 e 3 g. Alimentos não modificam a taxa de absorção.

Distribuição: a VGB não se liga a proteínas plasmáticas e é bastante hidrossolúvel, portanto apresenta distribuição ampla nos vários tecidos do organismo. Entre 50% e 75% do fármaco se encontra no espaço extravascular quando se atingem níveis estáveis. VGB não causa indução enzimática em nível hepático, pois não interage com as enzimas dependentes do citocromo P-450. Em crianças, a biodisponibilidade do medicamento é um pouco menor quando comparada com a de adultos, tornando necessárias doses comparativamente maiores.

Eliminação: a principal via de excreção é renal, com vida média entre cinco e oito horas. A eliminação não é influenciada pela dose ou pelo tempo de tratamento. O fármaco é eliminado de forma pura, não sendo metabolizado no organismo¹².

Interações medicamentosas

VGB não interage de forma significativa com outras FAEs nem outros compostos. Provavelmente tal fato se deva ao fato de não ser metabolizada no organismo e ser excretada na forma pura. Entretanto, há relatos de diminuição dos níveis séricos de fenitoína (cerca de 20%) e elevação dos níveis de CBZ em pacientes aos quais se adicionou VGB¹¹.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são sonolência, tonturas e fadiga. A tabela 1 mostra os efeitos adversos mais comuns e sua frequência. A incidência desses efeitos aumenta na razão direta da dose, levando à retirada do fármaco em 5% a 10% dos pacientes.

VGB causa perda visual permanente em lactentes, crianças e adultos. Esse efeito adverso

foi reconhecido em 1997, caracterizando-se por anormalidades no campo visual e no eletrorretinograma, compatíveis com lesão de cones, decorrente de disfunção das células GABAérgicas da retina^{13,14}. Como a avaliação da perda visual é difícil em crianças, a frequência e a extensão com que isso ocorre nessa faixa etária são limitadamente caracterizadas^{13,14}.

Tabela 1. Frequência dos efeitos adversos observados em pacientes em uso da vigabatrina

Efeito colateral	%
Sonolência	10-28
Tonturas	10-23
Fadiga	7-23
Tremores	6-14
Anormalidades visuais (sintomáticas)	7-13
Parestesias	7-10
Depressão	7-10
Ataxia	3-10
Agitação	1,5-9
Amnésia	4-7
Diarreia	3-6
Ganho de peso	2-6
Confusão mental	3-5

No início não reconhecido¹⁵, o fármaco produz constrição concêntrica bilateral do campo visual em porcentagem elevada de pacientes adultos, que varia em gravidade de discreta a grave, incluindo a visão em túnel dentro de 10° da fixação visual^{16,17}.

O início da perda visual com VGB é imprevisível, podendo ocorrer em semanas após o início da terapêutica ou até mais rapidamente, ou em qualquer tempo durante o tratamento, mesmo após meses ou anos. No entanto, um estudo

mostrou que o risco de perda visual aumenta com doses maiores e exposição cumulativa. Por esses motivos, recomenda-se que o fármaco seja utilizado na dose mais baixa e pelo menor período possíveis. Deve-se descontinuar o tratamento em pacientes pediátricos que não mostrarem benefícios clínicos após duas a semanas do início do tratamento ou tão logo o insucesso terapêutico seja óbvio, ou em três meses após o início¹⁸, e em adultos com crises parciais complexas refratárias, tratados com VGB como tratamento adjuntivo, tão logo se constate insucesso terapêutico. A resposta do paciente à VGB e a necessidade de continuar administrando esse fármaco devem ser periodicamente reavaliadas, pois, em alguns casos, a perda visual pode não ser reconhecida até que seja muito significativa. Avaliação visual é imprescindível antes de iniciar a terapia (ou não mais que quatro semanas após seu início), pelo menos durante três meses durante a administração do fármaco e cerca de três a seis meses após sua descontinuação. A perda visual pode continuar, a despeito da interrupção do tratamento. Não obstante esses fatos, VGB foi aprovada pela Food and Drug Administration em 2009 com restrições quanto a seu uso e disponibilidade apenas em um programa especial de distribuição restrita¹².

Alterações de sinal em exames de ressonância magnética do encéfalo são observadas em alguns lactentes tratados com VGB por apresentarem espasmos infantis. Em geral, tais alterações se resolvem com a descontinuação do tratamento ou, ainda, em alguns lactentes, desaparecem a despeito da continuação da terapêutica.

FAEs, incluindo VGB, podem aumentar o risco de ideação ou comportamento suicida. Pacientes adultos devem ser cuidadosamente observados em relação ao surgimento ou piora de depressão, pensamentos ou comportamentos suicidas e/ou qualquer alteração não usual no humor ou comportamento¹⁹.

Ainda, a VGB pode reduzir a atividade plasmática da transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e

transaminase glutâmica pirúvica (TGP), o que poderá impedir a detecção de lesão hepática, uma vez que os níveis desses marcadores, especialmente da TGP, que o um marcador mais importante da lesão hepática, não mais refletem sua condição habitual.

O fármaco pode aumentar a quantidade de aminoácidos urinários, o que pode causar resultados falso-positivos para algumas doenças metabólicas genéticas raras (por exemplo, acidúria alfa-aminoadípica).

Os efeitos adversos mais comumente observados relatados em dois estudos clínicos em adultos com crises parciais complexas refratárias tratados com VGB como terapia adjuntiva com a dose recomendada de 3 g/dia ($\geq 10\%$ e pelo menos 5% maior que placebo, respectivamente) foram tontura (24% versus 17%), fadiga (23% versus 16%), sonolência (22% versus 13%), tremor (15% versus 8%), borramento visual (13% versus 5%) e artralgia (10% versus 3%).

Os eventos adversos mais comuns, verificados em mais de 5% de lactentes que receberam VGB para tratar espasmos infantis e que ocorreram em frequência superior à observada com placebo, respectivamente, em um estudo randomizado, controlado com placebo de espasmos infantis com uma fase de tratamento de cinco dias duplo-cega (n = 40), foram sonolência (45% versus 30%), bronquite (30% versus 15%) e otite média aguda (10% versus 5%).

Conclusões

VGB é o FAE de primeira escolha para tratamento dos espasmos epilépticos, particularmente aqueles que têm como etiologia esclerose tuberosa. No tratamento deste grupo de pacientes VGB tem sido utilizada com sucesso como tratamento preventivo, no momento em que surgem alterações eletroencefalográficas, visando a prevenção do aparecimento dos espasmos epilépticos²⁰. VGB pode ser utilizada no tratamento de pacientes adultos com epilepsias focais refratárias com avaliações oftalmológicas periódicas.

Referências bibliográficas

1. Arzimanoglou AA, Dumas C, Ghirardi L. Multicenter clinical evaluation of vigabatrin in mild to moderate partial epilepsies. *Seizure*. 1997;6:225-31.
2. Cocito L, Maffini M, Loeb C. Vigabatrin in chronic epilepsy: a 7-year follow-up study of responder patients. *Seizure*. 1993;2:301-7.
3. 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*. 1999;354:13-9.
4. Zamponi N, Cardinali C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs. carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy in children. *Arch Neurol*. 1999;56:605-7.
5. Chiron C, Dulac O, Luna D, et al. Vigabatrin in infantile spasms. *Lancet*. 1990;335:363-4.
6. Dulac O, Chiron C, Luna D, et al. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol*. 1991;6 (suppl. 2):S30-S7.
7. Gherpelli JLD, Guerreiro MM, da Costa JC et al. Vigabatrin in refractory childhood epilepsy: the Brazilian multicenter study. *Epilepsy Res*. 1997;29:1-6.
8. Gobbi G, Pini A, Bertani G, et al. Prospective study of first-line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies. *Epilepsy Res*. 1999;35:29-37.
9. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*. 1997;38(12):1270-4.
10. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia*. 1996;37:638-42.
11. Jedrzejczak J, Dlawichowska E, Owczarek K, et al. Effect of vigabatrin addition on carbamazepine blood levels in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2000;39:115-20.
12. Sabril (vigabatrin) tablets. Prescribing information. Lundbeck, revised September 2010.
13. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*. 1998;50:614-8.
14. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*. 1999;22(53):922-6.
15. Mauguière F, Chauvel P, Dewailly J, et al. No effect of long-term vigabatrin treatment on central nervous system conduction in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1997;39:301-8.
16. Paul SR, Krauss GL, Miller NR, et al. Visual function is stable in patients who continue long-term vigabatrin therapy: implications for clinical decision making. *Epilepsia*. 2001;42:525-30.
17. Moreno MC, Giagante B, Saidon P, et al. Visual defects associated with vigabatrin: a study of epileptic argentine patients. *Can J Neurol Sci*. 2005;32(4):459-64.
18. Vanhatalo S, Pääkkonen L. Visual field constriction in children treated with vigabatrin. *Neurology*. 1999;52:1713-4.
19. Sander JW, Hart YM, Trimble MR, et al. Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:435-9.
20. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(5):424-31.

Topiramato

Os múltiplos mecanismos de ação de um derivado sulfamato

Maria Luiza G. de Manreza

Assistente Doutora da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Nas últimas décadas, após um longo intervalo, foram comercializados vários fármacos antiepilépticos (FAEs) novos. O topiramato (TPM), um desses compostos, foi licenciado no Reino Unido, em 1995, e no Brasil, em 1997.

Farmacologia

TPM é um derivado sulfamato-substituído do monossacarídeo D-frutose natural que constitui, sob o aspecto estrutural de sua molécula, um FAE diferente de todos os demais¹ (Figura 1).

Em modelos animais, TPM inibe acentuadamente as crises induzidas por eletrochoque máximo em camundongos e ratos, bloqueia crises audiogênicas em ratos e apresenta atividade anti-convulsivante potente contra crises induzidas por abrasamento da amígdala em animais de várias espécies²⁻⁶. Embora TPM não bloqueie crises induzidas por pentilenotetrazol administrado por

via subcutânea, eleva o limiar para crises induzidas por esse agente administrado em camundongos por via endovenosa⁷. TPM também inibe crises tônicas e crises semelhantes às crises de ausência em ratos com epilepsia espontânea⁸. Esse perfil farmacológico sugeriu a eficácia potencial de TPM e as bases para ensaios com esse agente em seres humanos para vários tipos de crises, incluindo crises focais, tônico-clônicas generalizadas (TCGs) e ausência.

Mecanismos de ação

Os efeitos antiepilépticos do TPM podem ser atribuídos a vários mecanismos de ação, os quais incluem a modulação dos canais de sódio dependentes de voltagem, a potencialização de correntes GABA_A mediada por ação em local diferente do sítio de ação de benzodiazepínicos no receptor GABA_A e bloqueio do receptor de glutamato do subtipo AMPA/cainato⁹⁻¹³. TPM também inibe certas isoenzimas da anidrase carbônica, mas essa atividade é menos acentuada que a da acetazolamida e não parece contribuir significativamente para sua atividade antiepiléptica^{5,14}.

Sob certas circunstâncias, estudos em animais mostram que TPM pode ser neuroprotetor, podendo desempenhar um papel importante na proteção e regeneração do sistema nervoso após

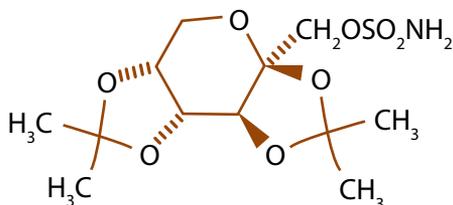


Figura 1. Topiramato 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-α-D-frutopiranosose sulfamato¹.

lesão cerebral^{15,16}. Em seres humanos, um estudo preliminar usando microdiálise demonstrou que, após atravessar a barreira hematoencefálica, TPM é capaz de diminuir os níveis elevados de glutamato após lesão cerebral traumática¹⁷.

Farmacocinética

Adultos

Em seres humanos, após a administração de doses únicas de TPM de 100 a 1.200 mg, verificou-se que TPM é rapidamente absorvido, apresentando biodisponibilidade elevada (80% ou mais) e concentração de pico plasmática ($T_{máx}$) de uma a quatro horas, com meia-vida de 20 a 30 horas¹⁸. Na presença de indutores enzimáticos, sua meia-vida é de 12 a 15 horas¹⁹.

Em um estudo de doses múltiplas, com administrações de 50 a 200 mg/dia de TPM, constatou-se que a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e os valores da área sob a curva da concentração plasmática em função do tempo (ASC) apresentaram-se discretamente diminuídos quando o fármaco era administrado com alimentos, mas não se observou alteração na absorção total, indicando que TPM pode ser administrado independentemente do horário das refeições. A ligação a proteínas plasmáticas é mínima (13% a 17%), não sendo um fator importante na dosagem nem na interação medicamentosa¹⁹. TPM é pouco metabolizado (20%), exceto quando associado a fármacos indutores enzimáticos (50%). A metabolização hepática parece envolver hidroxilação, hidrólise e glicuronidação e nenhum de seus metabólitos apresenta níveis significativos (mais de 5%). Sua eliminação é primariamente renal²⁰. As depurações plasmática e renal do TPM são reduzidas em pacientes com comprometimento renal^{21,22}.

Crianças

Em crianças de 4 a 17 anos, a depuração é cerca de 50% mais elevada que em adultos e a meia-

vida é de 15 horas sem indutores enzimáticos e de 7,5 horas com indutores enzimáticos. Em 18 crianças com epilepsia que receberam até 9 mg/kg/dia de TPM por três semanas, com idade média de 9,9 anos e peso corporal médio de 39,5 kg, verificou-se cinética linear e o aumento nos níveis plasmáticos estáveis de TPM foi proporcional à dose administrada²³.

Em crianças com menos de quatro anos, a depuração é semelhante à das crianças maiores ou levemente aumentada²⁴. Em lactentes (1 a 24 meses), com doses de 3 a 25 mg/kg/dia, TPM apresentou uma farmacocinética linear e depuração independente da dose. O uso de FAEs indutores enzimáticos concomitantes dobrou a depuração de TPM²⁵.

Idosos

Um estudo de dose única em 16 voluntários com 65 a 85 anos de idade mostrou que a depuração de TPM diminui cerca de 20% quando comparada à de 16 voluntários adultos mais jovens²⁶.

Interação medicamentosa

Adultos

Em estudos de interação medicamentosa em pacientes adultos, TPM não alterou significativamente as concentrações plasmáticas de carbamazepina (CBZ), fenitoína (PTH), valproato (VPA) e lamotrigina (LTG)²⁷⁻²⁹. Os pequenos acréscimos na ASC da PHT e a diminuição da ASC do VPA durante a administração conjunta de TPM não foram considerados clinicamente significativos³⁰⁻³².

Por outro lado, na presença de FAEs indutores enzimáticos, as concentrações plasmáticas de TPM apresentaram redução de 40% ou mais comparadas às verificadas com a administração de TPM em monoterapia, o que sugere a necessidade de ajustar a dose^{30,32}. Já FAEs inibidores enzimáticos, como VPA, elevam as concentrações plasmáticas de TPM em até 17%, diferença esta

que, na maioria dos pacientes, não deve exigir o ajuste da dose³¹.

A depuração de digoxina foi reduzida por TPM em até 13%^{22,33}, mas geralmente não é preciso ajustar a dose. Por outro lado, as alterações na farmacocinética da metformina sugerem a necessidade de controle em diabéticos quando TPM é associado ou mesmo retirado do esquema terapêutico. Quanto à interação com contraceptivos orais, TPM não tem efeito significativo sobre progestágeno e, em doses inferiores a 200 mg, sobre etinilestradiol. Na dose de 200 mg/dia de TPM, observou-se aumento na depuração de etinilestradiol somente de 11%, mas em doses mais elevadas (de 400 e 800 mg/dia), houve redução, respectivamente, de 21% e 30% nos níveis séricos desse hormônio³⁴. Esse efeito indutor dose-dependente foi considerado modesto se comparado ao exercido por FAEs tradicionais, indutores do sistema P450, refletindo o efeito indutor modesto de TPM sobre o sistema microsomal hepático. Quando a dose for de até 200 mg/dia, conclui-se que a interação de TPM com anticoncepcionais é insignificante e não deve ser motivo de preocupação.

Crianças

Em crianças com epilepsia que receberam TPM concomitantemente com um ou dois FAEs, verificou-se que a depuração de TPM associado a FAEs indutores enzimáticos foi superior a 50% em relação à verificada em uma população comparável de adultos, indicando que as concentrações plasmáticas de TPM deveriam, na presença de FAEs indutores enzimáticos, apresentar-se cerca de 33% mais baixas em crianças do que em adultos em doses comparáveis de TPM em mg/kg.

Eficácia clínica

No Brasil, de acordo com a Portaria nº 1.319, de 25 de novembro de 2013, TPM foi indicado como monoterapia para crises focais ou TCGs

primárias em pacientes com mais de dez anos de idade com intolerabilidade ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha, terapia adjuvante para crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de dois anos de idade.

Adultos

Crises focais

A eficácia de TPM em adultos, com crises focais, foi estabelecida de forma clara em seis ensaios multicêntricos duplo-cegos, controlados com placebo, realizados nos Estados Unidos e na Europa, nos quais tal fármaco foi avaliado como tratamento adjuvante em doses de 200 a 1.000 mg/dia³⁵⁻³⁹. Todas as análises de eficácia foram realizadas com base na intenção de tratar. Nesses ensaios foram admitidos 743 pacientes, 527 dos quais receberam TPM e 216, placebo. Ao analisar todas as dosagens, a porcentagem mediana de redução de crises da frequência inicial foi de 44% nos pacientes tratados com TPM versus 1% daqueles com placebo ($p \leq 0,001$). Observou-se ainda que 5% dos pacientes tratados com TPM e nenhum dos tratados com placebo permaneceram sem crises durante o ensaio. Para os pacientes que apresentaram crises com generalização secundária no período basal, constatou-se redução mediana na porcentagem destas de 58% nos pacientes com TPM e aumento de 3% naqueles com placebo ($p \leq 0,001$). Outras análises estatísticas globais mostraram que a eficácia de TPM não foi afetada pelo sexo do paciente, idade ou frequência de crises no período basal.

Rosenfeld et al.⁴⁰ reviram a evolução a longo prazo de 214 adultos com epilepsia focal, que passaram para monoterapia na fase de extensão de cinco ensaios clínicos. Após dois anos e meio, observaram que um terço dos pacientes persistiu em monoterapia, dos quais 62% estavam livres de crises por pelo menos três meses.

Em epilepsia focal refratária, estudos mostram que TPM é eficaz (48% com redução de 50% ou mais na frequência das crises, sendo 9% sem crises) e, ainda, que a dose média não é necessariamente elevada, variando de 100 a 300 mg/dia nos diferentes estudos^{41,42}.

Crises generalizadas primárias

A eficácia de TPM em crises TCGs primárias foi verificada inicialmente como terapia de adição em ensaio duplo-cego e controlado com placebo em pacientes que apresentavam três crises TCGs primárias ou mais, durante um período basal de oito semanas, enquanto recebiam um ou dois FAEs tradicionais. Observou-se que a frequência das crises foi reduzida de forma significativa nos pacientes tratados com TPM comparados aos que receberam placebo tanto nos com crises TCGs primárias (57% versus 9%; $p = 0,019$) como em relação a todas as crises (42% versus 1%; $p = 0,003$). Constatou-se diferença semelhante, favorecendo TPM, para reduzir 50% das crises ou mais. Durante o estudo, 13% dos pacientes com crises TCGs primárias tratados com TPM permaneceram sem crises, comparados a 5% dos que receberam placebo⁴³.

Evidências clínicas da eficácia de TPM em crises generalizadas primárias como monoterapia foram obtidas inicialmente em extensões abertas de ensaios duplo-cegos. Em um estudo, 11 de 12 pacientes com TCGs primárias, quatro de cinco pacientes com crises de ausência, dois pacientes com crises tônicas e um de dois pacientes com crises mioclônicas referiram redução de 50% ou mais na frequência de crises, enquanto sete de 12 pacientes com crises TCGs primárias e três de cinco pacientes com crises de ausência permaneceram sem crises durante os últimos dois meses em tratamento aberto⁴⁴. Em outro ensaio de extensão aberto, quatro pacientes, dentre oito, relataram redução igual ou superior a 50% nas crises TCGs primárias e três, dentre seis, redução acentuada das crises de ausência⁴⁵.

Epilepsia mioclônica juvenil

Vários estudos avaliaram o uso de TPM em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ). Rosenfeld et al.⁴⁶ utilizaram TPM em 17 pacientes com EMJ previamente tratados com VPA, observando que 15 (88%) melhoraram e 8 (47%) ficaram totalmente livres de crises. Biton e Bourgeois⁴⁷ fizeram uma análise retrospectiva de 22 pacientes com EMJ que haviam participado de dois estudos prospectivos e duplo-cegos de adição de TPM versus placebo no tratamento de epilepsias generalizadas idiopáticas e verificaram redução das crises TCGs. Levisohn e Holland⁴⁸ observaram que TPM foi ligeiramente mais eficaz que VPA em um estudo aberto e randomizado que comparou 28 pacientes adolescentes e adultos, 19 em uso de TPM (dose média de 250 mg/dia) e 9, de VPA (dose média de 750 mg/dia). Sousa et al.⁴⁹ confirmaram a eficácia do TPM em crises TCGs e mioclonias em um estudo aberto de 15 pacientes com EMJ não controlada com VPA. De modo geral, observa-se que TPM controla as crises TCGs, reduz as crises mioclônicas e mantém as ausências. Em alguns pacientes, observa-se que TPM pode produzir efeitos adversos neuropsiquiátricos (alteração da atenção, memória de curto prazo, velocidade de processamento e fluência verbal), levando ao fracasso do tratamento. No entanto, quando bem tolerado, TPM é uma alternativa adequada a VPA, particularmente em pacientes que estão com sobrepeso ou têm enxaqueca associada.

Crianças

Crises de início focal

A eficácia de TPM como terapia de adição na infância foi demonstrada em um estudo multicêntrico duplo-cego controlado com placebo em crianças (idade média: nove anos) com crises refratárias de início focal. A dose-alvo de TPM foi de 6 mg/kg/dia. As reduções medianas de crises

foram de 33% nas que receberam TPM versus 11% daquelas com placebo ($p = 0,003$), mostrando que TPM foi significativamente mais eficaz que placebo no controle de crises de início focal em crianças⁵⁰.

Durante o período de extensão aberto de um estudo duplo-cego, 83 crianças receberam TPM em dose média mais elevada (9 mg/kg/dia) e foram seguidas por períodos de 96 a 923 dias (média de 440 dias). Comparativamente à frequência de crises de início focal do período basal, observou-se redução igual ou superior a 50% em 57% dos pacientes e igual ou superior a 75% em 42% dos pacientes. Por ocasião da última visita, 14% dos pacientes estavam sem crises por seis meses ou mais⁵¹.

A introdução de TPM em monoterapia em substituição a um fármaco eficaz, porém não tolerado, foi avaliada por Glauser et al.⁵¹. Esses autores, em cinco crianças com epilepsia focal controlada com apenas um FAE, mas promovendo efeitos adversos intoleráveis, substituíram essa medicação por TPM, tendo titulado a dose de 1 a 6 mg/kg/dia. Dessas crianças, duas ainda não estavam em monoterapia por ocasião da publicação, uma não tolerou TPM, apresentando distúrbios cognitivos e do comportamento, e duas aceitaram bem a monoterapia, mantendo-se sem crises. Os autores concluíram que em crianças com crises focais complexas pode-se, quando necessário, proceder à substituição do FAE inicial por TPM em monoterapia.

Crises generalizadas

Em crianças e adultos, estudos mostram que TPM é efetivo em todos os tipos de crises generalizadas, incluindo crises tônicas, atônicas, mioclônicas e de ausência atípica. Em revisão da literatura, para crises TCGs, Whelless e Wang⁵² observaram que a redução média foi de 56,7%, tendo 13,6% dos pacientes ficado sem crises. Já na EMJ, as crises TCGs diminuíram mais de 50% em

73% dos pacientes e as crises mioclônicas diminuíram em um menor número deles.

Ao estudarem crianças com menos de 12 anos de idade, Mikaeloff et al.⁵³ observaram que TPM, como terapia de adição, foi eficaz, diminuindo em 50% ou mais a frequência das crises em 50% das 128 crianças com epilepsias focais e em 44% daquelas 79 com formas generalizadas. A gravidade das crises piorou em 13% dos pacientes com crises focais e em 17% das generalizadas. Em relação às epilepsias generalizadas, houve maior eficácia nas formas sintomáticas, bem como na epilepsia mioclônica grave da infância e epilepsia mioclônico-atônica e discreta naquelas com as síndromes de West e Lennox-Gastaut.

Epilepsia ausência da infância

TPM não parece eficaz na síndrome de epilepsia ausência da infância. Cross⁵⁴ utilizou-o em cinco crianças com essa síndrome, três delas já medicadas com VPA sem sucesso, verificando que duas ficaram sem crises, duas permaneceram inalteradas e uma melhorou. Piña-Garza et al.⁵⁵ utilizaram TPM em 12 crianças de quatro a nove anos de idade com epilepsia ausência da infância na dose de 15 ou 25 mg/dia. Eles observaram que quatro pacientes tornaram-se clinicamente livres de crises, mas sem redução significativa no número de crises eletrográficas e seis pacientes interromperam o tratamento por falta de eficácia, nenhum devido a eventos adversos. Portanto, embora bem tolerado, esse estudo piloto demonstrou a ineficácia de TPM em monoterapia para tratar epilepsia ausência da infância.

Síndrome de Lennox-Gastaut

A eficácia de TPM na síndrome de Lennox-Gastaut, especialmente em relação às crises de queda, foi demonstrada em vários estudos.

Glauser et al.⁵⁶ avaliaram 98 pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (idade média: 11

anos) em um estudo de adição, multicêntrico, duplo-cego e controlado com placebo. A dose média de TPM na fase duplo-cega foi de 4,8 mg/kg/dia. A porcentagem mediana de redução da frequência basal das crises de queda foi de 14,5% para o grupo com TPM, comparada a um aumento de 5% no grupo placebo ($p = 0,04$). A avaliação da gravidade das crises pelos pais ou responsáveis também favoreceu de forma significativa o TPM ($p = 0,04$). Na fase de extensão aberta, ao receberem dose média de 11 mg/kg/dia, mais da metade (58%) de 97 pacientes apresentou redução igual ou superior a 50% das crises de queda, enquanto 37% apresentaram redução igual ou superior a 75% nesse tipo de crise. A frequência global das crises foi reduzida de 50% ou mais em 43% e de 75% ou mais em 23% dos pacientes. Por ocasião da visita final, 15% dos pacientes estavam sem crises de queda e 2% tinham permanecido livres de todas as crises por seis meses ou mais.

Em nosso meio, Guerreiro et al.⁵⁷ avaliaram 19 pacientes em estudo aberto de adição (4 a 14 anos) por 36 meses. Sete pacientes completaram o estudo e a frequência de crises foi reduzida em 75% ou mais em quatro deles, tendo duas crianças ficado livres de crises por mais de 24 meses. A maioria dos efeitos adversos, geralmente transitórios, relacionou-se ao sistema nervoso central (SNC), sendo os mais comuns sonolência e anorexia. Após 36 meses, quanto à qualidade de vida, os pais referiram melhora em relação ao estado de alerta (2/7), interação com o ambiente (5/7), capacidade de realizar atividades diárias (5/7) e desempenho verbal (6/7). A conclusão dos autores foi que TPM pode ser útil como terapia adjuvante no tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut, observando-se, em longo prazo, manutenção da segurança confirmada por melhora da qualidade de vida e da eficácia em mais de 40% dos pacientes.

Espasmos infantis (síndrome de West)

Observações sugerem que TPM é efetivo nas crises de espasmo. Em um estudo piloto, 11 pa-

cientes (média de idade: 7 a 48 meses) com espasmos infantis refratários receberam TPM na dose média de 15 mg/kg/dia, observando-se redução de 69% da frequência basal com diminuição de 50% ou mais nos espasmos, em 9 dos 11 pacientes⁵⁸. Sete das crianças puderam passar para monoterapia com TPM⁵⁹.

Em uma revisão da literatura, Lee et al.⁶⁰ observaram que TPM foi a segunda medicação antiepiléptica mais utilizada no tratamento de crises de espasmo. A frequência de crianças livres de espasmo variou de 20% a 30% quando se utilizou TPM como terapia de primeira linha e de 18% a 45% quando utilizado como terapia de adição⁶¹.

Em relação ao esquema terapêutico, Kumada et al.⁶² administraram doses de TPM de 1 mg/kg/dia, titulando 2 mg/kg/dia a cada três a quatro dias até um máximo de 19 a 20 mg/kg/dia, a crianças de 5 a 22 meses com espasmos. Eles concluíram que doses elevadas de TPM e titulação rápida são efetivas e bem toleradas em crianças com síndrome de West sintomática.

Epilepsia mioclônica severa da infância (síndrome de Dravet)

TPM tem se mostrado eficaz na epilepsia mioclônica severa da infância, diminuindo a frequência de crises, em especial das TCGs. No estudo de Coppola et al.⁶³, em 18 crianças, o controle das crises mioclônicas ocorreu em menor número de pacientes, mas com importante diminuição na frequência dessas crises, tendo uma apresentado controle completo.

Nieto-Barrera et al.⁶⁴ avaliaram o uso de TPM como terapia de adição também em 18 crianças na dose de 1 a 8 mg/kg/dia com dois esquemas de titulação, semanal ou quinzenal. Observaram que três pacientes (16,6%) ficaram livres de crises e dez (55,6%) tiveram redução superior a 50% na frequência delas, dentre os quais seis deles (22,2%) obtiveram redução superior a 75%. Os efeitos adversos foram observados em nove pacientes, oito

daqueles em que a titulação foi semanal e um com titulação quinzenal. Os autores concluíram que TPM é eficaz como terapia de adição para a síndrome de Dravet e os efeitos indesejáveis são leves e transitórios, geralmente relacionados à titulação rápida da dose.

Na síndrome de Dravet, Chiron⁶⁵ acredita que se deveria administrar VPA após crise febril complicada, nas recorrências estaria indicada a adição de clobazam (CLB) e estiripentol e TPM e dieta cetogênica são alternativas para os casos farmacorresistentes.

Idosos

Estima-se que 25% de todos os novos casos de epilepsia ocorram em pessoas com mais de 60 anos de idade e que as características clínicas dessa epilepsia são muitas vezes diferentes daquelas observadas em pacientes mais jovens. Verifica-se que pacientes idosos frequentemente têm crises focais com ou sem perda da consciência. A escolha do FAE em idosos é difícil, pois vários são os fatores a considerar, como doenças associadas, vários medicamentos em uso e características farmacocinéticas próprias dessa faixa etária. Ao avaliarem esses fatos em relação ao uso de TPM em idosos, Sommer e Fenn⁶⁶ ressaltaram que a polifarmácia muitas vezes prescrita a adultos mais velhos pode alterar a concentração sérica de TPM. Assim amitriptilina, propranolol, lítio e sumatriptano podem elevar o nível de TPM, enquanto VPA pode diminuir de 10% a 15% o nível de TPM. Esses fatos têm levantado a questão da necessidade de avaliar as concentrações séricas para garantir não só a adesão à medicação nessa população, mas também para monitorar as flutuações séricas. O nível sérico eficaz de TPM é de 5 a 20 mg/l, mas níveis mais baixos foram advogados para melhorar os efeitos cognitivos. Por outro lado, Sommer e Fenn lembram que TPM tem muitas vantagens em relação a outros FAEs, incluindo não apresentar nenhum risco de hiponatremia, como CBZ e

OXC. Os autores lembram que geralmente não se recomenda TPM como tratamento de primeira linha para a epilepsia em pacientes idosos, mas, quando considerado para o indivíduo mais velho cognitivamente intacto, recomenda-se iniciar com dose de 25 mg, aumentando não mais que 25 mg por semana.

Estudos têm demonstrado que se trata de um fármaco eficaz e bem tolerado nessa faixa etária. Em um estudo de adição, duplo-cego e controlado por placebo, Zhang et al.⁶⁷ investigaram a eficácia e tolerabilidade de TPM em 86 idosos chineses com epilepsia focal refratária. TPM foi titulado até a dose de 200 mg/dia, determinando redução igual ou superior a 50% em 47,8% dos pacientes versus 7,5% no grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns com TPM foram tontura, sonolência, fadiga, dor de cabeça e dificuldade de memória, a maioria deles transitórios e de intensidade leve ou moderada.

Epilepsia de início recente

A eficácia e tolerabilidade de TPM como monoterapia em epilepsia de início recente foram bem estabelecidas em dois importantes modelos de estudos multicêntricos internacionais. O primeiro incluiu adultos e crianças (maiores de três anos de idade), com crises focais com ou sem generalização, há, no máximo, três anos, sem tratamento ou com, no máximo, um FAE (reduzido nas primeiras três semanas). Esses pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a dose de TPM: 50 ou 500 mg/dia (25 ou 200 mg/dia, se o peso fosse inferior a 50 kg)^{68,69}. Nesse modelo, foram avaliados 253 pacientes, tendo-se verificado em relação à eficácia que a diferença entre os dois grupos foi significativa, tendo ficado livres de crises 39% dos pacientes do grupo de dose mais baixa (25 e 50 mg) e 53% daqueles do grupo de dose mais elevada⁶⁸.

Segundo os autores, essa eficácia (39% a 53%) foi semelhante à referida na literatura para outros

FAEs (35% a 56%), como LTG, PHT, VPA e CBZ. Quanto à tolerabilidade, constatou-se baixa incidência de efeitos adversos em relação ao SNC, incidência essa bem menor que a descrita nos estudos de adição, tendo a maioria deles ocorrido apenas na fase de titulação^{70,71}. Assim, pareceu para os autores que a maioria dos efeitos adversos do TPM, como ataxia, nervosismo, distúrbio de visão, alentecimento psicomotor, distúrbios da fala etc., poderia refletir a interação farmacodinâmica com outros FAEs.

Esse mesmo modelo de estudo foi utilizado por vários outros autores que chegaram a conclusões semelhantes. Ritter et al.⁶⁹ concluíram pelo não desenvolvimento de tolerância em seus pacientes que foram seguidos por um a dois anos.

O segundo estudo, duplo-cego, comparou em 613 pacientes com epilepsia de início recente a

eficácia de TPM, em duas doses diferentes, com CBZ (600 mg) e VPA (1.250 mg)⁷². Nesse interessante modelo de estudo, o médico pesquisador poderia, de acordo com o tipo de crise, definir o melhor tratamento para seu paciente, escolhendo se ele iria para o “braço” de CBZ ou VPA. A conclusão foi que TPM em monoterapia, principalmente na dose de 100 mg, apresenta eficácia e tolerabilidade semelhantes às de CBZ e VPA, sendo os resultados melhores em crianças (Figuras 2 e 3). A análise em relação aos efeitos adversos mostrou que aqueles relacionados ao SNC são comuns aos três fármacos, mas que parestesias, diminuição de peso e anorexia são mais comuns com TPM, náusea e *rash*, com CBZ, enquanto tremor, alopecia, ganho de peso e náuseas foram mais comuns com VPA.

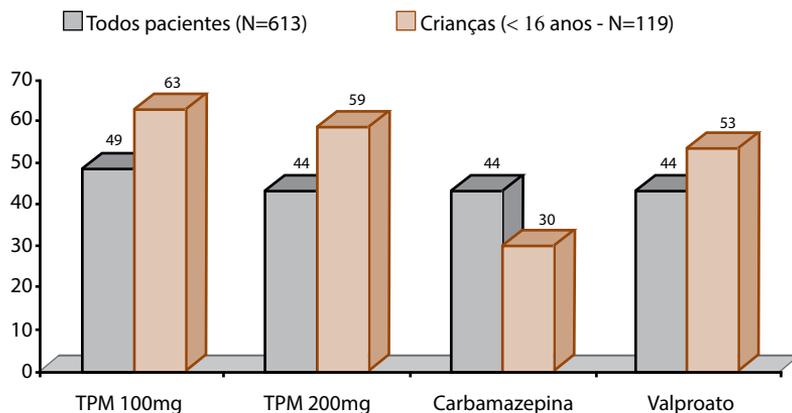


Figura 2. Frequência (em porcentagem) de pacientes livres de crises durante os últimos seis meses de tratamento⁷².

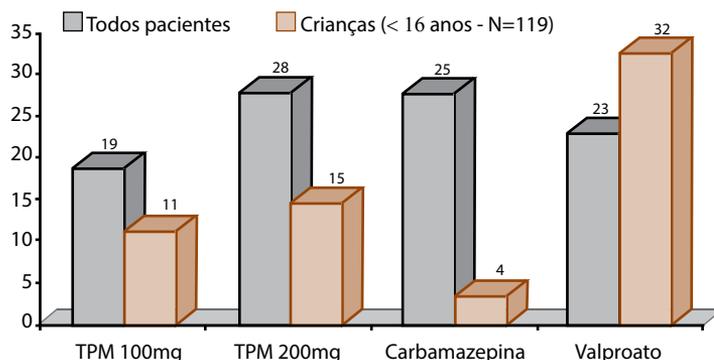


Figura 3. Frequência (em porcentagem) de pacientes que descontinuaram os fármacos devido a efeitos adversos⁷².

O uso de TPM em monoterapia em crises focais de início recente foi avaliado em um estudo duplo-cego com 470 pacientes. O estudo incluiu uma grande coorte de crianças e adolescentes de 6 a 15 anos de idade (N = 151,32%). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente pelos grupos de tratamento, em que TPM foi titulado para atingir as doses de manutenção de 400 mg/dia (n = 77) ou 50 mg/dia (n = 74). Os pacientes foram acompanhados por pelo menos seis meses. Em seis meses, a probabilidade de que as crianças/adolescentes que permaneceram no estudo estivessem livres de crises foi de 78% no grupo de dose-alvo de 50 mg e 90% com a dose mais elevada. Em 12 meses, a probabilidade de estar livres de crises foi de 62% e 85%, respectivamente. A incidência de eventos adversos limitativos do tratamento foi de 4% no grupo da dose-alvo de 50 mg e de 14% no grupo de 400 mg de dose-alvo. Os eventos adversos mais comuns, excluindo doenças típicas da infância, foram dor de cabeça, diminuição do apetite, perda de peso, sonolência, tonturas, dificuldade de concentração/atenção e parestesia. Essa análise demonstrou que TPM é eficaz e bem tolerado como monoterapia por crianças e adolescentes⁷³.

Em revisão sistemática sobre as evidências de eficácia/efetividade disponíveis na literatura para vários FAEs como monoterapia e terapia de adição para crises de início focal em crianças, Arya e Glauser⁷⁴ verificaram que oxcarbazepina (OXC) é a única com evidência classe I como monoterapia inicial para crises focais em crianças, TPM, CBZ, CLB, LTG, PTH, VPA, VGB e zonisamida (ZNZ) têm, na melhor das hipóteses, evidência de eficácia /efetividade classe III para monoterapia de crises parciais em crianças. Já como terapia adjuvante para o tratamento de crises focais em crianças, TPM, gabapentina (GBP), LTG, levetiracetam (LEV) e OXC têm provas de eficácia/efetividade classe I⁷⁴.

Mais recentemente, a eficácia de TPM em monoterapia foi comprovada também em epilepsia generalizada primária de início recente. No

Reino Unido, um estudo prospectivo multicêntrico, o SANAD, comparou em 716 pessoas com mais de quatro anos de idade com epilepsia generalizada primária ou indeterminada a eficácia e a tolerabilidade de TPM e LTG com VPA e observou que, embora TPM tenha sido menos eficaz que VPA no período da ocorrência da primeira crise, na remissão aos 12 meses não houve diferença significativa entre ambos, seja no total de pessoas, seja no subgrupo daquelas com epilepsia generalizada idiopática.

TPM em monoterapia apresenta boas eficácia e tolerabilidade, Observou-se ainda que a tolerabilidade em monoterapia é melhor do que em politerapia, o desenvolvimento de tolerância é pouco comum e a dose média diária não é necessariamente elevada, sendo para a epilepsia de início recente ao redor de 100 mg/dia.

Estado de mal epiléptico

Embora não exista uma formulação intravenosa comercialmente disponível, TPM pode ser administrado por via entérica, que pode torná-lo adequado ao tratamento de estado de mal epiléptico (EME).

Towne et al.⁷⁵ descreveram o uso de TPM em suspensão, na dose de 300 a 1.600 mg/dia, administrado por sonda nasogástrica a seis pacientes com EME refratário, sendo em um deles após coma barbitúrico prolongado. Em todos eles, as crises regrediram em seis horas a dez dias, sendo o único efeito adverso observado letargia.

Ferlisi e Shorvon⁷⁶ recomendaram que no EME refratário e super-refratário sempre se deve associar um FAE, pois quando se suspende um anestésico, por exemplo, é importante ter um FAE para manutenção. No entanto, observaram que as publicações sobre a utilização de FAEs nessa situação se restringem a 60 casos (em dez relatórios), tendo sido dez (em dois relatórios) tratados com TPM. Nestes, com dose de 2 a 25 mg/kg/dia em crianças e até 1.600 mg/dia em adultos, TPM con-

trolou o estado em 62% deles. Constatou-se ainda que um paciente faleceu e ocorreram complicações, como acidose metabólica com TPM.

Por sua vez, Hottinger et al.⁷⁷ reviram os prontuários dos pacientes com EME refratário tratados no Hospital Universitário de Basileia, Suíça, entre agosto de 2004 e dezembro de 2011. Destes, 35 (31%), com idade média de 60,5 anos, foram tratados com 400 mg/dia a 800 mg ou mais de TPM. Em geral, EME foi controlado em 71% dos pacientes em até 72 horas após a primeira administração de TPM, sendo em 9% deles em até 24 horas. A mortalidade foi de 31%, mas dependeu principalmente da etiologia do EME. Não houve eventos adversos graves ou fatais atribuíveis a TPM. Os efeitos adversos incluíram ligeira acidose hiperclorêmica e hiperamonemia (todos associados à comedicação com ácido valproico). Para os autores, o tratamento de EME refratário com TPM administrado por via enteral é viável e bem tolerado.

Segurança e tolerabilidade

Os eventos adversos relatados por mais de 10% dos pacientes que receberam doses mais baixas (200 a 400 mg/dia) ou mais elevadas (600 a 1.000 mg/dia) de TPM ou placebo em seis ensaios importantes para verificar a faixa de dose em adultos com crises parciais são mostrados na tabela 1. Os eventos mais comumente referidos foram os relacionados ao SNC e incluíram tonturas, sonolência, alentecimento psicomotor, nervosismo, parestesias, ataxia e dificuldade de concentração ou memória.

Nesses ensaios de terapia de adição, os eventos adversos manifestaram-se mais frequentemente durante o período de titulação e aproximadamente três quartos de todas as interrupções do tratamento por eventos adversos ocorreram durante os primeiros dois meses de terapia⁷⁸. Vários dos eventos adversos relacionados ao SNC desapareceram a despeito da continuação da te-

rapia e 80% dos pacientes ou mais puderam permanecer nos ensaios.

Parestesia

Parestesia é uma queixa comum de pacientes em uso de TPM que ocorre em até 48% deles⁷⁹. Apesar de frequente, esse efeito não é considerado relevante por muitos⁸⁰.

Embora possa ocorrer em pacientes com doses mais baixas, a parestesia é mais comum em doses mais elevadas, mostrando que o efeito é dose-dependente⁸¹.

Distúrbios cognitivos

Os distúrbios cognitivos relacionados a TPM caracterizam-se principalmente por dificuldades em funções verbais. Witt et al.⁸² observaram que a maioria dos pacientes em uso de TPM demonstra diminuição da fluência verbal, mas quando se consideram os efeitos cumulativos negativos de epilepsia e medicações concomitantes, observa-se que TPM se associa a um desempenho 21% a 28% pior em comparação com outros fármacos.

Esses efeitos cognitivos de TPM parecem depender da dose. Arroyo et al.⁸¹ observaram efeitos cognitivos em 15% de seus pacientes em uso de doses baixas de TPM e em 24% daqueles com doses elevadas. Porém, como observaram Kim et al.⁸³, para alguns pacientes, os efeitos cognitivos podem ser intoleráveis mesmo com doses baixas.

Os efeitos de TPM em redes de linguagem têm sido analisados por meio de ressonância magnética funcional (RMf). Yasuda et al.⁸⁴ estudaram os dados de RMf em 24 controles e 35 pacientes com epilepsia do lobo frontal tratados com TPM em politerapia usando como paradigma fluência verbal (FV) simples. Análises das secções transversais da RMf-FV naqueles em uso de TPM mostraram redução na desativação da rede de modo padrão relacionado com a tarefa. Tanto a administração crônica como aquela de dose única de TPM se associaram a prejuízo

da fluência verbal e rompimento de desativações relacionadas com a tarefa. O estudo longitudinal confirmou esses achados. Segundo os autores, tais achados sugerem um mecanismo pelo qual TPM prejudica o processamento cognitivo durante a função da linguagem e destaca a sensibilidade de a RMf detectar os efeitos de FAEs em redes cognitivas do cérebro.

TPM foi relacionado ainda por ter impacto negativo sobre a memória de trabalho, velocidade de processamento, velocidade psicomotora e FV^{83,85-87}.

Em pacientes com comprometimento intelectual, é importante ressaltar que os distúrbios cognitivos de TPM são mais bem tolerados⁸⁸.

Distúrbios psiquiátricos

O uso de TPM determina distúrbios psiquiátricos, como transtornos afetivos, comportamento agressivo, distúrbios psicóticos e do comportamento, entre outros, especialmente em pacientes com história familiar ou pessoal de doença psiquiátrica. Os distúrbios psiquiátricos, ao contrário dos cognitivos, parecem estar relacionados à velocidade mais rápida de titulação da medicação⁸⁹. Pasini et al.⁹⁰ acreditam que os sintomas psicóticos poderiam ser causados pela inibição das áreas frontais e pré-frontais induzidas por TPM.

Distúrbio metabólico

A literatura indica que o uso de TPM se associa ao desenvolvimento de acidose, hipocalcemia, hiperuricemia e hipocitratúria. Cinco estudos de caso-controle e seis estudos longitudinais avaliaram o efeito de TPM no equilíbrio ácido-base e de potássio. No tratamento com TPM, observou-se tendência significativa no sentido de ligeira a moderada acidose metabólica hiperclorêmica (com bicarbonato ≤ 21 mmol/l em cerca de cada três casos) e hipocalcemia leve (com potássio $\leq 3,5$ mmol/l em 10% dos casos), efeitos esses semelhantes em crianças e adultos. Um único estudo

observou que TPM provoca hiperuricemia leve em adultos do sexo masculino⁹¹.

Nefrolitíase

Nefrolitíase é referida em aproximadamente 1,5% dos 1.200 pacientes que receberam TPM. Todos os casos ocorreram em homens, não exigiram cirurgia e três quartos dos cálculos foram eliminados espontaneamente.

Na infância, a incidência de nefrolitíase assintomática é cerca de 5%^{92,93}. Corbin Bush et al.⁹² referiram que os fatores de risco se relacionavam à própria urina como hipocitratúria (93%) e hipercalcúria (51%), que independem da dose de TPM e da duração do tratamento. Outro fator de risco seria pH da urina alto (68%), correlacionado com a dose de TPM.

Um estudo de coorte em crianças em tratamento com dieta cetogênica mostrou que a prevalência de nefrolitíase não se correlacionou com o uso de inibidores da anidrase carbônica. Assim, embora dieta cetogênica e TPM possam determinar nefrolitíase, nada impede que sejam usados em conjunto.

Redução de peso

Redução de peso é observada comumente durante a terapia com TPM e não parece ter relação com o sexo do paciente nem estritamente com a dose diária, embora tenha sido referida diminuição de 1,1 kg em pacientes que receberam 200 mg/dia de TPM a 5,9 kg em pacientes que receberam 800 mg/dia ou mais. As reduções médias de peso mais importantes foram observadas em pacientes com índice de massa corpórea mais elevado antes do tratamento, havendo tendência à estabilização após 12 a 18 meses de terapia com TPM.

Estudos em animais sugerem como mecanismos para a perda de peso determinada por TPM redução da eficiência energética, sensibilização à insulina e possível participação do hipotálamo e

de neuropeptídeos. Por outro lado, nos estudos em humanos, são referidos como mecanismos possíveis redução de ingestão calórica, envolvimento hormonal (especialmente adiponectina) e alterações no metabolismo lipídico e da glicose⁹⁴.

Essa possibilidade de determinar perda de peso tornou TPM uma boa escolha a pessoas com epilepsia obesas. No entanto, esse efeito pode contraindicar o uso de TPM em crianças nutricionalmente vulneráveis ou mesmo em pacientes adultos com epilepsia associada a outras doenças neuropsiquiátricas, os quais não podem voluntariamente aumentar a ingestão calórica.

Hipertermia

Hipertermia devida à oligo-hidrose é referida com o uso de TPM especialmente em crianças. Podem estar associados sintomas como rubor facial, letargia, sensação de coceira, irritabilidade com hipertermia, sensação de calor e intolerância a este⁹⁵. Embora na maioria das vezes reversível, existem relatos de sequelas ou mesmo casos fatais⁹⁶. Galicia et al.⁹⁷ descreveram um adulto tratado com TPM que apresentou hipertermia grave e permaneceu com ataxia e disfunção cognitiva como sequelas. Rosich Del Cacho et al.⁹⁸ referiram uma criança de 11 anos de idade em uso de TPM que apresentou grave hipertermia, necessitando de internação em unidade de tratamento intensivo após exercício físico. Os autores ressaltam a importância da prevenção, alertando a família sobre medidas profiláticas.

O mecanismo desse sintoma é desconhecido, mas pode estar relacionado a seu efeito sobre a anidrase carbônica, visto que isoenzimas II e IV da anidrase carbônica estão presentes nas glândulas sudoríparas e acredita-se que estejam envolvidas na produção de suor e na termorregulação⁹⁷.

Distúrbio visual

Um efeito raro e reversível, comum aos inibidores da anidrase carbônica, referido em adul-

tos e crianças em uso de TPM, é a ocorrência de distúrbio visual caracterizado principalmente por miopia aguda secundária a glaucoma de ângulo fechado⁹⁹⁻¹⁰². Esse distúrbio, constatado geralmente no primeiro mês de tratamento, tem início agudo caracterizado por dor ocular e/ou borramento de visão. A avaliação oftalmológica mostra severa miopia, hiperemia conjuntival, superficialização da câmara anterior e aumento da pressão intraocular bilateralmente, como ocorre na síndrome de glaucoma induzida por medicamentos. O tratamento consiste na rápida descontinuação de TPM e de medicações específicas capazes de diminuir a pressão intraocular para evitar sequelas graves como perda da visão¹⁰². Nos pacientes descritos, a pressão intraocular regrediu prontamente e, embora a miopia tenha persistido por dias, a acuidade visual gradualmente retornou ao normal.

Uma revisão da literatura de 1996 a 2011 revelou 65 artigos sobre distúrbios oftalmológicos com 84 pacientes¹⁰³. Dentre eles, 66 apresentaram a síndrome de efusão ciliocoroidal (17 casos de miopia e 49 casos de glaucoma de ângulo fechado). Outros efeitos secundários mais raros de TPM na visão também foram incluídos, como efusão de coroide, reações inflamatórias oculares, defeitos do campo visual, efeitos prováveis na retina, córnea, esclera e complicações neurooftalmológicas. Diante dessas possibilidades, Abtahi et al.¹⁰³ recomendaram que pacientes em uso de TPM com queixa de visão embaçada devem ser submetidos à avaliação oftalmológica, sendo recomendados medida da pressão intraocular, exames detalhados de fundo de olho, exames de refração e avaliações de campo visual.

Gravidez

O uso de TPM durante a gravidez se associa a risco de má formação fetal, especialmente fendas faciais, e a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

Ao analisarem na literatura a teratogenicidade dos novos FAEs, Holmes et al.¹⁰⁴ verificaram em gestações expostas a TPM incidência de malformações de 4,2% a 4,9%, com aumento de fissuras orais com e sem outras anomalias. Eles constataram ainda que a exposição pré-natal a TPM se relacionou a aumento da frequência de tamanho pequeno para a idade gestacional.

Em Boston, no Centro Epidemiológico de Estudo em Defeitos, Margulis et al.¹⁰⁵ avaliaram, entre 1997 e 2009, o uso de TPM no primeiro trimestre de gravidez comparativamente a grupo controle e observaram que o uso desse fármaco se associou à maior ocorrência de lábio leporino com ou sem fenda palatina em recém-nascidos.

No Banco de Gestações da Noruega, ao avaliarem 2.600 crianças expostas a FAEs durante a gravidez, Veiby et al.¹⁰⁶ verificaram que aquelas expostas a TPM tiveram um risco considerável de microcefalia (11,4% versus 2,4%; OR 4,8; IC 2,5-9,3) e pequeno peso ao nascer para a idade gestacional (24,4% versus 8,9%; OR 3,1; IC 95% 1,9-5,3). Uma das conclusões desse estudo foi que TPM se associou a risco substancial de restrição de crescimento fetal e, possivelmente, a aumento da taxa de malformação.

Conduta ante os efeitos adversos

Algumas estratégias podem ser utilizadas para minimizar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao SNC e verificados durante a terapia com TPM, dependendo de sua gravidade. Estudos têm demonstrado que quando se ingere TPM em doses baixas, sendo titulado lentamente, é mais bem tolerado, quer como monoterapia, quer como politerapia tanto em adultos jovens como em idosos^{81,107-111}. Se os efeitos adversos ocorrem durante o período de titulação, a prática usual é retardar os aumentos na dosagem por uma a duas semanas ou até que os sintomas tenham desaparecido. Outras opções incluem redução da dosagem de TPM ao nível anterior ou redução da dosagem

de FAE concomitante. A titulação de TPM poderá ser reassumida quando os efeitos adversos tiverem sido resolvidos¹¹².

Deve-se lembrar que a retirada de FAEs indutores enzimáticos como CBZ e PHT pode até dobrar o nível sanguíneo de TPM e o reajustamento para doses mais baixas de TPM é essencial se ocorrerem efeitos adversos²⁷.

Para diminuir a possibilidade de nefrolitíase, recomenda-se aumentar a ingestão diária de líquidos e evitar o uso concomitante de fármacos inibidores da anidrase carbônica.

Outras indicações

Em razão de seu amplo espectro de ação, tem-se indicado TPM para tratar também várias outras doenças, como cefaleia crônica¹¹³, distúrbios psiquiátricos, obesidade¹¹⁴, dependência ao álcool¹¹⁵, crianças com síndrome de Tourette¹¹⁶, etc.

Apresentações e doses

As apresentações de TPM compreendem comprimidos revestidos de 25, 50 e 100 mg e cápsulas de 15 e 25 mg. Tais cápsulas, compostas de microgrânulos revestidos, podem ser abertas e seu conteúdo, dissolvido em alimentos, especialmente pastosos, o que facilita a administração a crianças ou pacientes com dificuldade de deglutição. Recomenda-se não dissolver os grânulos em alimentos quentes nem os utilizar em sondas para alimentação, pois podem aderir à parede da sonda, bem como extravasar por suas bordas.

Recentemente foi lançado TPM de liberação prolongada (ER), que permite o uso da medicação em uma única tomada ao dia com as mesmas indicações do TPM de liberação imediata¹¹⁷.

As recomendações desenvolvidas para o estabelecimento das doses com propósito de otimizar a utilização de TPM constam na tabela 2¹¹⁸. A dose recomendada para o início da terapêutica, como fármaco adjuntivo, é de 25 mg/dia, após a

qual a titulação pode prosseguir com acréscimos de 25 mg/dia, a intervalos de duas semanas, até 200 mg/dia (100 mg, duas vezes ao dia). Após esse período, a dose diária pode ser aumentada de 50 mg a cada semana, até alcançar a eficácia clínica ou a dose máxima tolerada. A dose efetiva mínima de TPM como terapia adjuntiva em epilepsia parcial refratária é, em geral, de 200 mg/dia e a faixa de doses efetivas para a maioria dos pacientes é de 200 a 400 mg/dia. Entretanto, há pacientes que respondem a doses tão baixas quanto 50 mg/dia, enquanto alguns têm recebido doses de até 1.600 mg/dia de TPM¹¹².

A ocorrência precoce de eventos adversos relacionados ao SNC observada nos ensaios iniciais de terapia adjuntiva parece relacionada aos esquemas de titulação rápida empregados, cujos protocolos exigiam aumentos de 100 a 200 mg por semana. A observação mostra que titulações mais lentas de TPM do que as utilizadas nesses ensaios podem melhorar a tolerabilidade sem comprometer a eficácia do medicamento¹¹⁹. Mais recentemente, têm sido utilizados com sucesso regimes de titulação ainda mais conservadores comparativamente aos regimes duplo-cegos iniciais¹¹².

Como a depuração de TPM é mais rápida em crianças do que em adultos, são necessárias doses maiores. Como em adultos, a dosagem inicial e a velocidade na titulação são importantes. Para crianças, Glauser¹²⁰ recomenda dose inicial de 1 mg/kg/dia seguida por acréscimos semanais de 1 mg/kg, que poderiam ser ainda mais lentos ou até rápidos de acordo com a resposta. Dos ensaios duplo-cegos em pacientes pediátricos com crises de início parcial e síndrome de Lennox-Gastaut, a dose efetiva mínima de TPM em crianças com epilepsia refratária parece ser de 6 mg/kg/dia. Contudo, em fases de extensão aberta de crianças com crises de início parcial, as porcentagens de pacientes responsivos aumentaram de 39% para 57% quando se elevou a dose média de TPM para 9 mg/kg/dia, implicando que, para o grupo como um todo, doses mais altas foram benéficas.

Em lactentes, estudos mostram que a dose utilizada comumente é maior, chegando até 25 mg/kg/dia, não sendo necessária titulação tão lenta^{25,62}.

Na prática, algumas crianças responderão a doses inferiores a 6 mg/kg/dia, enquanto outras necessitarão de doses acima de 15 mg/kg/dia. A dose de TPM necessita ser titulada até que a resposta ótima seja obtida. No esquema de titulação lenta recomendado, o efeito terapêutico geralmente não será obtido por seis a oito semanas, sendo importante adequar as expectativas dos pais ante a necessidade desse intervalo até que o efeito terapêutico seja alcançado¹¹⁹.

Interrupção da terapêutica

A interrupção de TPM deve ser considerada se os efeitos colaterais persistirem após redução na dosagem ou em qualquer ponto em que o tratamento se torne inaceitável para o paciente ou quando não se obtém resposta em dose máxima tolerada de TPM. Poderá ser reduzida em 100 a 200 mg/dia a intervalos semanais sem maiores problemas.

Prevenção da epilepsia em populações de risco

A epileptogênese é entendida como uma cascata de eventos que fundamentalmente altera o equilíbrio entre os mecanismos neurais de excitação e inibição. Acredita-se que essas alterações são progressivas, existindo um “intervalo silencioso”, frequentemente durando anos, entre a ocorrência do agente etiológico, como infecção do SNC, traumatismo cranioencefálico ou crise febril, e o surgimento da epilepsia^{121,122}. A compreensão dessas alterações progressivas e, conseqüentemente, a descoberta de mecanismos capazes de evitá-las seriam a chave para prevenir tal doença. Segundo esse raciocínio, várias são as propostas em estudo para controlar os fatores etiológicos iniciais, incluindo terapia gênica e uso de agentes neuroprote-

tores que atuariam no “intervalo silencioso” da epileptogênese, prevenindo o surgimento das crises.

A terapêutica com fármacos neuroprotetores deve pressupor inicialmente mecanismos que identifiquem as áreas epileptogênicas em desenvolvimento dos futuros epiléticos, identificação essa ainda em fase inicial de pesquisa em neuroimagem, neurofisiologia e biologia do desenvolvimento.

Além das pesquisas para identificar a área epileptogênica, deve-se buscar fármacos neuroprotetores capazes de agir nessas áreas afetadas, prevenindo o surgimento das crises. Estudos experimentais têm demonstrado a possibilidade

desse tipo de ação em alguns dos FAEs existentes, como TPM¹²³.

A ação neuroprotetora de TPM foi demonstrada em estudos de isquemias focal e global e ainda naqueles mais diretamente relacionados à epilepsia que utilizaram o modelo kindling, o EME, a encefalopatia hipóxico-isquêmica e a leucoencefalomalacia periventricular¹²³⁻¹²⁷. Tais estudos sugerem que TPM apresenta papel neuroprotetor, devendo, no futuro, ser utilizado clinicamente no controle da epileptogênese, prevenindo, ou pelo menos diminuindo, a probabilidade de a epilepsia surgir.

Tabela 1. Eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes que receberam doses de topiramato mais baixas (200 a 400 mg/dia) ou mais elevadas (600 a 1.000 mg/dia) ou placebo em estudos para determinar as faixas de doses

Evento adverso	Incidência [pacientes (%)]		
	TPM 200 a 400 mg/dia (n = 113)	TPM 600 a 1.000 mg/dia (n = 414)	Placebo (n = 216)
Tontura	28,3	32,1	15,3
Sonolência	30,1	27,8	9,7
Alentecimento psicomotor	16,8	20,8	2,3
Nervosismo	15,9	19,3	7,4
Parestesia	15,0	19,1	4,6
Ataxia	21,2	14,5	6,9
Dificuldade de memória	12,4	14,5	3,2
Dificuldade na concentração ou atenção	8,0	14,5	1,4
Confusão	9,7	13,8	4,2
Distúrbios de fala e problemas relacionados à fala	16,8	11,4	2,3
Nistagmo	15,0	11,1	9,3
Depressão	8,0	13,0	5,6
Náusea	11,5	12,1	7,4
Diplopia	14,2	10,4	5,6
Visão anormal	14,2	10,1	2,8
Anorexia	5,3	12,3	3,7
Problemas de linguagem	6,2	10,4	0,5
Tremor	10,6	8,9	6,0

Tabela 2. Recomendações para doses de topiramato (terapia adjuntiva em pacientes com crises parciais refratárias)

Esquema de titulação recomendado
<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg/dia como dose inicial • Titular em 25 mg/dia com aumentos a cada duas semanas até a dose de 200 mg/dia (100 mg, duas vezes ao dia) • Após o nível de 200 mg/dia, acréscimos semanais de 50 mg/dia até que seja alcançada eficácia clínica ou dose máxima tolerada
Dose-alvo
<ul style="list-style-type: none"> • A dosagem efetiva mínima de TPM, em geral, é de 200 mg/dia • A dosagem efetiva para a maioria dos pacientes é 200 a 400 mg/dia <p>Doses inferiores a 200 mg/dia ou superiores a 1.600 mg/dia podem ser úteis a alguns pacientes</p>

Referências bibliográficas

1. Lin K. Topiramato: uma molécula multifacetada. *Rev Neurocienc.* 2011;19(1):8-9.
2. Coulter DA, Sombati S, Delorenzo RJ. Selective effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous bursting in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia.* 1993;34(suppl. 2):S123.
3. Gardocki JF, Labinsky LS, Brown GL, et al. Anticonvulsant activity of Mcn-4853 (M) 2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamate in mice and rats. *Epilepsia.* 1986;27:648-9.
4. Nakamura F, Hiyoshi T, Kudo T, et al. Anticonvulsant effect of topiramate [2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)- β -D-fructopyranose sulfate] on amygdaloid kindled seizures in the cat. *Jpn J Psychiat Neurol.* 1993;47:394-5.
5. Shank RP, Gardocki JF, Vaught JL, et al. Topiramate: preclinical evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia.* 1994;35:450-60.
6. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. *Epilepsy Res.* 1996;24:73-7.
7. White HS, Woodhead J, Wolf HH. Effect of topiramate (TPM) on pentylenetetrazol (PTZ) seizure threshold. *Epilepsia.* 1996;37(suppl. 5):S26.
8. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000;41(suppl. 1):S3-S9.
9. Coulter DA, Sombati S, Delorenzo RJ. Topiramate effects on excitatory amino acid-mediated responses in cultured hippocampal neurons: selective blockade of kainate currents. *Epilepsia.* 1995;36(suppl. 3):S40.
10. Rogawski MA, Gryder D, Castaneda D, et al. GluR5 kainate receptors, seizures, and the amygdala. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;985:150-62.
11. Severt L, Coulter DA, Sombati S, et al. Topiramate selectively blocks kainate currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia.* 1995;36(suppl. 4):S38.
12. Wauquier A, Zhou S. Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rat. *Epilepsy Res.* 1996;24(2):73-7.
13. White HS, Brown SD, Wolf HH, et al. The anticonvulsant topiramate potentiates GABA-evoked chloride current in mouse cortical neurons. *Epilepsia.* 1994;35(suppl. 8):S67.
14. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia.* 2000;41(suppl. 1):S35-S9.
15. Noh MR, Kim SK, Sun W, et al. Neuroprotective effect of topiramate on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol.* 2006;201(2):470-8.
16. Kouzounias K, Kimiskidis VK, Siozos T, et al. Topiramate promotes neurological recovery in a new model of traumatic brain injury in rats. *Neuroscience.* 2011;183:171-7.
17. Alves O, Doyle A, Clausen T, et al. Evaluation of topiramate neuroprotective effect in severe TBI using microdialysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;993:25-34.
18. Doose DR, Scott VV, Margul BL, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of topiramate in healthy male subjects. *Epilepsia.* 1988;28:29:662.

19. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia*. 2000;41(suppl. 1):S61-S5.
20. Dose DR, Walker SA, Gisclon LG, et al. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:884-91.
21. Gisclon LG, Riffitts JM, Sica DA, et al. The pharmacokinetics (PK) of topiramate (T) in subjects with renal impairment (RI) as compared to matched subjects with normal renal function (NRF). *Pharm Res*. 1993;10(suppl.):s397.
22. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1997;38(suppl. 1):S18-S23.
23. Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA, et al. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1999;20(5):339-44.
24. Glauser TA, Miles MV, Tang P, et al. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia*. 1999;40(6):788-91.
25. Manitpisitkul P, Shalayda K, Todd M, et al. Pharmacokinetics and safety of adjunctive topiramate in infants (1-24 months) with refractory partial-onset seizures: a randomized, multicenter, open-label phase I study. *Epilepsia*. 2013;54(1):156-64.
26. Dose DR, Larsson KL, Natarajan J, et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of topiramate in elderly versus young men and women. *Epilepsia*. 1998;39(suppl. 6):S56.
27. Dose DR, Walker SA, Sachdeo R, et al. Steady-state pharmacokinetics of Tegretol (carbamazepine) and Topamax (topiramate) in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. *Epilepsia*. 1994;34(suppl. 8):S35-S54.
28. Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA, et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997a;38:317-23.
29. Dose DR, Brodie MJ, Wilson EA, et al. Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2003a;44(7):917-22.
30. Gisclon LG, Curtin DR, Kramer LD. The steady-state (SS) pharmacokinetics (PK) of phenytoin (Dilantin®) and topiramate (Topamax®) in epileptic patients on monotherapy and during combination therapy. *Epilepsia*. 1994;34(suppl. 8):s54.
31. Liao S, Rosenfeld WE, Palmer M, et al. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproic acid in patients with epilepsy on monotherapy and during combination therapy. *Epilepsia*. 1994;35(suppl. 8):S117.
32. Bourgeois BFD. Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 2):S14-S7.
33. Liao S, Palmer M. Digoxin and topiramate drug interaction study in male volunteers. *Pharm Res*. 1993;10(suppl.):S405.
34. Dose DR, Wang S, Padmanabhan M, et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia*. 2003b;44(4):540-9.
35. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1996;37:539-43.
36. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology*. 1996; 46:1684-90.
37. Reife RA, Pledger G, Lim P, et al. Topiramate: pooled analysis of six placebo-controlled trials. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 4):S74.
38. Rosenfeld W, Abou-Khalil B, Morrell M, et al. Double-blind placebo controlled trial of topiramate adjunctive therapy for partial-onset epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 4):S5.
39. Tassinari CA, Micchelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37:539-43.
40. Rosenfeld WE, Sachdeo RC, Faught RE, et al. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey of open-label treatment. *Epilepsia*. 1997;38(suppl. 1):S34-S6.
41. Korean Topiramate Study Group. Low dose and slow titration of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsies: a multicentre open clinical trial. *Seizure*. 2002;11:255-60.
42. Dodson WE, Kamin M, Kraut L, et al. Topiramate titration to response: analysis of individualized

- therapy study (TRAITS). *Ann Pharmacother*. 2003;37(5):615-20.
43. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*. 1999;52:1330-7.
 44. Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia*. 1997;38(suppl. 1):S42-S4.
 45. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure*. 1998;7(3):207-11.
 46. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Lippmann SM. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39(suppl. 6):S139.
 47. Arch Neurol. 2005 Nov;62(11):1705-8. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Biton V1, Bourgeois BF; YTC/YTCE Study Investigators.
 48. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav*. 2007;10(4):547-52.
 49. Sousa P da S, Araújo Filho GM, Garzon E, et al. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258645>" Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3B):733-7.
 50. Elterman R, Glauser TA, Eritter FJ, et al. Efficacy and safety of topiramate in partial seizures in children. *Neurology*. 1997;48:1729.
 51. Glauser TA, Elterman R, Wyllie E. Long-term topiramate therapy in children with partial-onset seizures. *Neurology*. 1998;50(suppl. 4):A99-100.
 52. Wheless J, Wang S. Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: findings in the pediatric subset of a comparative study of topiramate, carbamazepine, and valproate. *Epilepsia*. 2001;42(suppl. 7):S57.
 53. Mikaeloff Y, Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2003;53:225-32.
 54. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure*. 2002;11:406-10.
 55. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, et al. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(1):54-9.
 56. Glauser TA, Sachdeo RC, Ritter FJ, et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: a double-blind trial. *Neurology*. 1997;48:1729.
 57. Guerreiro MM, Manreza ML, Scotoni AE, et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2A):167-75.
 58. Clark PO, Glauser TA, Strawsburg R. Pilot study of topiramate in children with infantile spasms. *Epilepsia*. 1997;38(suppl. 8):S96-S7.
 59. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia*. 2000;41(suppl. 1):S91-S94.
 60. Lee J, Lee JH, Yu HJ, et al. Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain Dev*. 2013;35(8):821-6.
 61. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist*. 2010;16(2):69-75.
 62. Kumada T, Miyajima T, Oda N, et al. Efficacy, safety and tolerability of high-dose topiramate with rapid dose titration in symptomatic West syndrome. *No To Hattatsu*. 2012;44(6):455-9.
 63. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*. 2002;49:45-8.
 64. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*. 2000;9(8):590-4.
 65. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(suppl. 2):S16-S8.
 66. Sommer BR, Fenn HH. Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2010;5:89-99.
 67. Zhang L, Huang J, Zhuang JH, et al. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *J Int Med Res*. 2011;39(2):408-15.
 68. Ben-Menachem E, Wu SC. A double-blind trial of topiramate as monotherapy in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 (suppl. 2): S250.
 69. Ritter F, Gilliam F, Neto W, et al. 1-year and 2-year seizure remission with topiramate monotherapy in newly/recently diagnosed localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(suppl. 7): S212.
 70. Gilliam FG, Rife F, Wu SC. Topiramate monotherapy: randomized controlled trial in patients with recently diagnosed localization-related epilepsy. *Neurology*. 1999;41(6):A248.

71. Gilliam FG, Veloso F. Tolerability of topiramate as monotherapy in patients with recently diagnosed partial epilepsy. *Epilepsia*. 1998;59(suppl. 6):S56.
72. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson BH, et al; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107(3):15-175.
73. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, et al; EPMN-106/INT-28 Investigators. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2007;22(6):693-9.
74. Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013;27(4):273-86.
75. Towne AR, Garnett RN, Waterhouse EJ, et al. The use of topiramato in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;60(2):332-4.
76. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2314-28.
77. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, et al. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs*. 2012;26(9):761-72.
78. Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate: side-effect profile in double-blind studies. *Epilepsia*. 1995;36(suppl. 4):S34.
79. Krymchantowski AV, Jevoux CC. Topiramate vs. divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective "real-world" study. *Headache*. 2011;51(4):554-8.
80. Ben-Menachem E. Is topiramate tops? *Epilepsy Curr*. 2008;8:60-1.
81. Arroyo S, Dodson W, Privitera M, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:214-22.
82. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under Topiramate - Evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate and polytherapy. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):130-7.
83. Kim S, Lee H, Jung D, et al. Cognitive effects of low-dose topiramate compared with oxcarbazepine in epilepsy patients. *J Clin Neurol*. 2006;2:126-33.
84. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res*. 2013;105(1-2):250-5.
85. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;6: 373-81.
86. Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2003;54(2-3):171-8.
87. Lee H, Jung D, Suh C, et al. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: a 1-year follow-up. *Epilepsy Behav*. 2006;8: 736-41.
88. Lee S, Sziklas V, Andermann F, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:339-47.
89. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:659-63.
90. Pasini A, Pitzianti M, Baratta A, et al. Timing and clinical characteristics of topiramate-induced psychosis in a patient with epilepsy and tuberous sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(1):38-9.
91. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Nov 13.
92. Corbin Bush N, Twombly K, Ahn J, et al. Prevalence and spot urine risk factors for renal stones in children taking topiramate. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt A):884-9.
93. Mahmoud AA, Rizk T, El-Bakri NK, et al. Incidence of kidney stones with topiramate treatment in pediatric patients. *Epilepsia*. 2011;52(10):1890-3.
94. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, et al. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res*. 2011;95(3):189-99.
95. Kim SC, Seol IJ, Kim SJ. Hypohidrosis-related symptoms in pediatric epileptic patients with topiramate. *Pediatr Int*. 2010;52(1):109-12.
96. Borron SW, Woolard R, Watts S. Fatal heat stroke associated with topiramate therapy. *Am J Emerg Med*. 2013;31(12):1720.e5-6.
97. Galicia SC, Lewis SL, Metman LV. Severe topiramate-associated hyperthermia resulting in persistent neurological dysfunction. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(2):94-5.

98. Rosich Del Cacho M, Pareja Grande J, Martínez Jiménez MD, et al. Heat stroke related to the use of topiramate. The importance of prevention. *An Pediatr. (Barc)* 2013 Nov 27.
99. Boentert M, Autz H, Ludemann P. Acute myopia and angle-closure glaucoma induced by topiramate. *Neurology*. 2003;61(9):1306.
100. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, et al. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):193-5.
101. Gubbay SS. The occurrence of drug-induced myopia as a transient side effect of topiramate. *Epilepsia*. 1998;39(4):451.
102. Baloch M, Siddiqui MA. Topiramate induced sudden loss of vision. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(10):1092-3.
103. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:117-31.
104. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-9.
105. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1-7.
106. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014 Jan 22. [Epub ahead of print]
107. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, et al. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008;30(7):1180-95.
108. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:811-21.
109. Groselj J, Guerrini R, Van Oene J, et al; TOP-INT-51 Investigators' Group. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(3):144-50.
110. Salinas-estabane R. Topiramate monotherapy in adults with newly diagnosed epilepsy. *Adv Ther*. 2002;19(3):126-8.
111. Stefan H, Hubbertz L, Peglau I, et al. Epilepsy outcomes in elderly treated with topiramate. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:164-74.
112. Sander, 1998
113. Cosentino G, Paladino P, Maccora S, et al. Efficacy and safety of topiramate in migraine prophylaxis: an open controlled randomized study comparing Sincronil and Topamax formulations. *Panminerva Med*. 2013;55(3):303-7.
114. Hill LG. Lorcaserin and phentermine/topiramate: two leaps forward in weight loss pharmacotherapy. *Ann Pharmacother*. 2013;47(12):1740.
115. Del Re AC, Gordon AJ, Lembke A, et al. Prescription of topiramate to treat alcohol use disorders in the Veterans Health Administration. *Addict Sci Clin Pract*. 2013;8(1):12.
116. Yang CS, Zhang LL, Zeng LN, et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):344-50.
117. Topiramate extended-release (Trokendi XR) for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther*. 2013;55(1428):87-8.
118. Sander JW. Using topiramate in patients with epilepsy: practical aspects. *Can J Neurol Sci*. 1998;25(3):S16-S8.
119. Edwards KR, Kamin M, Topiramate TPS-TR Study Group. The beneficial effect of slowing the initial titration rate of topiramate. *Neurology*. 1997;48(suppl. 2):A39.
120. Glauser TA. Topiramate use in pediatric patients. *Can J Neurol Sci*. 1998;25(suppl. 3):S12.
121. Jacobs MP, Fischbach GD, Davis MR, et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology*. 2001;57:1536-42.
122. Lee S-R, Kim S-P, Kim J-E. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia. *Neuroscience Letters*. 2000;281:183-6.
123. Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res*. 1999;837(1-2):263-9.
124. Emonds HI, Jiang YD, Zhang PY, et al. Anticonvulsant activity of topiramate and phenytoin in a rat model of ischemia-induced epilepsy. *Life Sci*. 1996;59:127-31.
125. Follet PL, Koh S, Fu JM, et al. Protective effects of topiramate in a rodent model of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol*. 2000;48:527.
126. Koh S, Jensen FE. Topiramate blocks acute and chronic epileptogenesis in a rat model of perinatal hypoxic encephalopathy. *Epilepsia*. 1999;40(suppl. 7):S5.
127. Yang Y, Li Q, Shuaib A. Low-dose combination therapy of urokinase and topiramate in focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology*. 2000;39:881-8.

Gabapentina

Uma molécula não metabolizada

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra, Professora de Neurologia do Centro Medico la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Estrutura química

A gabapentina (GBP), ácido 1-amino-metil-ciclo-hexanoacético, é um novo aminoácido resultado da adição de um radical ciclo-hexano à estrutura química do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Figura 1). Essa molécula foi desenvolvida com o objetivo de mimetizar estruturalmente o GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), e seria utilizada para o tratamento da espasticidade. O acréscimo de um radical ciclo-hexano aumentou a lipossolubilidade dessa molécula, permitindo que atravessasse a barreira hematoencefálica¹.

Ao contrário do que seria esperado a partir de sua estrutura química, a GBP não exerce ação antiepiléptica por mecanismos GABAérgicos e seu transporte para o SNC não ocorre por lipossolubilidade, mas sim por meio de receptores de um mecanismo de transporte facilitado por L-aminoácidos.

Mecanismo de ação

Apesar das características de sua estrutura química, a GBP não exerce ação antiepiléptica por um mecanismo gabamimético. Em concentrações de até 1.000 μM , não se une a receptores GABA, não é metabolizada a GABA nem a agonistas GABAérgicos, não inibe a recaptação de GABA nem sua degradação pela GABA-transaminase. Outros estudos demonstraram que a GBP não aumenta a liberação sináptica de GABA. Portanto, não parece atuar por meio de um mecanismo GABAérgico conhecido como atuam os benzodiazepínicos, barbitúricos, valproato de sódio e outros agentes^{2,3}. GBP (0,01 a 100 μM) não interage com canais de sódio nem com canais de cálcio tipo-L da membrana neuronal como fazem a fenitoína, a carbamazepina e o valproato de sódio, estabilizando a hiperexcitabilidade das membranas celulares. Finalmente, a GBP (0,01 a 100 μM)

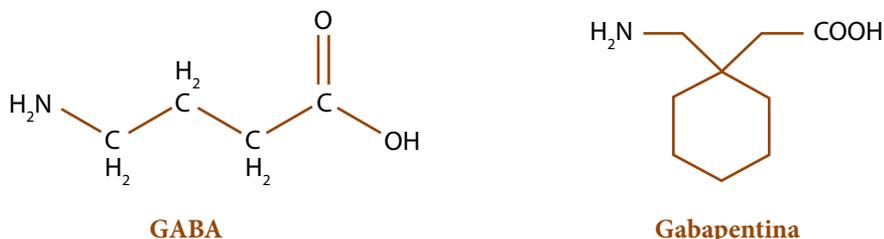


Figura 1. Estrutura da gabapentina comparada com a do GABA.

não interage com glutamato, glicina ou receptores NMDA. Essas características neurofisiológicas indicam que a GBP tem um mecanismo de ação diferente dos usualmente descritos para outros fármacos antiepiléticos (FAEs)⁴.

O mecanismo de ação da GBP se associa a sua união a uma proteína auxiliar da subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, especialmente nas camadas superficiais do neocórtex e nas camadas dendríticas do hipocampo. Essa união provoca a redução do influxo de cálcio nos terminais pré-sinápticos, impedindo a liberação de glutamato, da noradrenalina e da substância P, o que explica seus efeitos analgésico, ansiolítico e antiepilético⁵⁻⁷ (Figura 2).

Alguns estudos demonstraram que GBP se liga com alta afinidade ao sistema L de transporte de aminoácidos na membrana neuronal de rãs. No entanto, não se sabe se o sítio primário de ação da GBP ocorre nesse sistema L de transporte de aminoácidos, ou se essa união simplesmente permite que a GBP penetre no citosol das células do SNC para ali exercer sua ação⁸.

A GBP apresenta também grande semelhança estrutural com a L-leucina e, ainda, mimetiza a ação da L-leucina em diversos locais, como no sistema de

transporte de L-aminoácidos. Contudo, ao contrário da L-leucina, a GBP não é metabolizada no citosol. É possível que a GBP altere o conteúdo de aminoácidos no citosol. Entretanto, desconhece-se se esse efeito tem alguma importância para sua ação antiepilética.

Ação em modelos animais

A GBP tem efeitos anticonvulsivantes nos seguintes modelos animais:

- Previne crises tônicas extensoras induzidas por eletrochoque máximo em camundongos e ratos (ED50 200 e 9 mg/kg, respectivamente).
- Aumenta o limiar epileptogênico para crises clônicas induzidas por pentilenotetrazol em camundongos (ED50 450 mg/kg).
- Impede crises clônicas induzidas por bicuculina, picrotoxina e estricnina e crises tônicas extensoras induzidas por tiosemicarbazida em camundongos.
- Reduz significativamente crises comportamentais por estimulação elétrica cerebral em modelos de *kindling* hipocampal em ratos.
- Previne crises convulsivas generalizadas em modelos animais com susceptibilidade genética em hamsters.

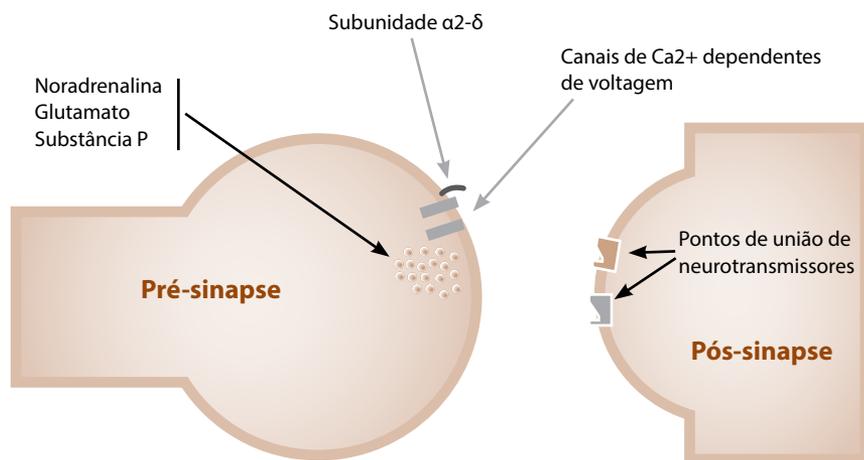


Figura 2. União da gabapentina à subunidade $\alpha 2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem.

Uso clínico

A GBP foi estudada originalmente como terapia adjunta em crises parciais (simples ou complexas), com ou sem generalização secundária e refratárias aos FAEs tradicionais. Foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) como terapia adjunta para pacientes com mais de 12 anos com crises parciais com e sem generalização secundária em janeiro de 1994. Nesse mesmo ano, foi aprovada para tratar crises parciais em crianças de 3 a 12 anos.

Os estudos iniciais permitiram aprovar seu uso exclusivamente para pacientes acima de 12 anos de idade⁹⁻¹³. Em estudos duplo-cegos, doses diárias de GBP de 900 a 1.800 mg foram comparadas a placebo. Observou-se redução na frequência de crises de aproximadamente 30%, com clara tendência a um efeito maior nos pacientes que receberam doses mais elevadas.

Em estudos em que se utilizaram doses mais elevadas (de 2.400 a 3.600 mg diários), observou-se benefício adicional no controle de crises, com boa retenção do efeito terapêutico a longo prazo. Para nossos pacientes, é muito provável que as doses necessárias para obter efeito terapêutico máximo situem-se entre 3.600 mg e 4.800 mg¹⁴.

Nos poucos estudos realizados em crianças com crises parciais, a terapia adjunta com GBP mostrou resultados similares aos encontrados em adultos^{15,16}.

A GBP não mostrou superioridade a placebo em um estudo de epilepsias generalizadas refratárias nem foi eficaz em crises mioclônicas e crises de ausência¹⁷.

A incidência de epilepsia é maior nas últimas décadas da vida. Essa população ainda apresenta características especiais pela coexistência de outras condições mórbidas e pela necessidade de politerapia, além das modificações nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do SNC. Por sua tolerabilidade e perfil farmacocinético excelentes, GBP é particularmente atraente para pacientes idosos com problemas clínicos múltiplos que dificultam a administração de diversos medicamentos.

A GBP apresenta nível de evidência A, como monoterapia inicial em idosos acima de 65 anos com crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária¹⁷. Tem nível de evidência C, como monoterapia inicial em adultos com crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária^{18,19}. Tem nível de evidência D, como monoterapia inicial em crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais²⁰ e também em adultos com crises tônico-clônicas generalizadas¹⁸ (Tabela 1).

Farmacocinética

Tabela 1. Características farmacocinéticas da gabapentina

Absorção	Biodisponibilidade dependente da dose: 70% para dose ≤ 1.800 mg/dia 35% para dose ≥ 3.600 mg/dia T _{máx} : duas a três horas Absorção por meio de transporte facilitado por L-aminoácidos, o qual se satura com doses altas Não influenciada por alimentos
Distribuição	União a proteínas insignificante Volume de distribuição = 0,65 a 1,04 l/kg Coeficiente de partição no cérebro = 0,8
Metabolismo	Não se conhecem metabólitos Não produz indução de enzimas hepáticas Não produz inibição de enzimas hepáticas Não produz autoindução
Eliminação	T _½ = sete a nove horas (é maior no tecido nervoso, onde se acumula) Excretada intacta na urina em proporção igual à da depuração da creatinina
Interações Fármaco - Fármaco	GBP não altera os níveis de outros FAEs nem afeta a eficácia de contraceptivos orais Outros FAEs não alteram os níveis de GBP Antiácidos como hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio diminuem sua absorção Cimetidina diminui ligeiramente sua excreção
Faixa terapêutica	Mínimo: 2 a 5 µg/ml Máximo: ≥ 20 µg/ml
Índice terapêutico	≥ 10

As excelentes características farmacocinéticas da GBP tornam fácil seu manejo, apresentando grandes vantagens para ser utilizada em diversas situações clínicas.

Considerando a vida média da GBP, recomenda-se que seja administrada em três tomadas diárias, mas como em modelos animais se observou que se acumula no tecido nervoso, alguns autores sugerem que, em determinadas situações, possa ser administrada em duas tomadas diárias.

Como o sistema de transporte facilitado para a absorção intestinal da GBP é saturável, sua absorção em doses elevadas (acima de 3.600 mg/dia) ocorre de forma não linear e recomenda-se que seja administrada em quatro tomadas diárias quando a dose diária é superior a 4.800 mg.

GBP não se une a proteínas plasmáticas. Não existe relação entre os níveis séricos e o efeito terapêutico, não sendo recomendada, assim, a monitoração de seus níveis séricos na prática clínica. O controle deve basear-se na resposta terapêutica e no surgimento de efeitos adversos.

GBP não é metabolizada no organismo, sendo excretada pelos rins em sua forma ativa. A dose deve ser ajustada segundo a depuração da creatinina em pacientes com insuficiência renal, reduzindo-a à metade se a depuração da creatinina estiver entre 30 e 60 ml/min, a um quarto se estiver entre 15 e 30 ml/min e a um oitavo se a depuração da creatinina for menor de 15 ml/min.

É eliminada por hemodiálise, portanto se recomenda administrar uma dose de 300 a 400 mg no início da hemodiálise e 200 a 300 mg depois de cada quatro horas de hemodiálise.

A ausência de metabolização hepática e a falta de ligação a proteínas séricas conferem à GBP vantagens pela ausência de interação com outros FAEs ou medicamentos que o paciente esteja recebendo em razão de câncer, aids etc.

Ainda, por seu potente efeito analgésico, é o fármaco eleito para tratar pacientes com dor neuropática e neuralgia pós herpética²¹⁻²³. Há alguns estudos sobre seu efeito benéfico em sintomas de ansiedade (generalizada, pânico e fobias) e transtornos do humor.

Como GBP não tem efeito algum sobre o fígado, é o fármaco ideal para pacientes com porfiria intermitente aguda.

Formas de administração

GBP se encontra disponível em cápsulas de 100, 300 e 400 mg, comprimidos de 600 e 800 mg e solução oral (50 mg/ml). A titulação para alcançar doses mínimas com eficácia clínica (900 a 1.200 mg/dia) é possível de forma relativamente rápida em dois a três dias (por exemplo, deve-se iniciar com 300 mg/dia e aumentar 300 mg a cada dia até chegar a 900 mg/dia), sendo geralmente bem tolerada. Caso ocorram efeitos adversos (especialmente sonolência), sugere-se realizar a titulação de forma lenta, considerando a tolerabilidade do paciente para, dessa forma, minimizar os efeitos adversos (por exemplo, deve-se iniciar com 300 mg/dia e aumentar a dose a cada quatro a sete dias até chegar a 900 mg/dia). Em determinadas situações clínicas nas quais se almeja o rápido controle das crises, é possível utilizar 4.800 mg/dia ou mais em dois a três dias, provavelmente com surgimento de efeitos adversos, um preço a pagar ante a necessidade de alcançar efeito terapêutico em curto tempo.

Em crianças de 3 a 12 anos de idade, a dose de início é de 10 a 15 mg/kg por dia, dividida em três doses, até chegar a 25 a 35 mg/kg por dia em crianças maiores de 5 anos e 40 mg/kg por dia em crianças de 3 a 4 anos. Doses de até 50 mg/kg por dia têm sido bem toleradas em estudos clínicos.

Em idosos e pacientes com insuficiência renal, a dose total do fármaco deve ser ajustada proporcionalmente à depuração da creatinina (Tabela 2).

Tabela 2. Doseamento da gabapentina nos diferentes graus de insuficiência renal

Função renal Depuração da creatinina ml/min	Dose diária total mg/dia	Regime de doseamento
≥ 60	900 a 3.600	A dose diária total deve ser administrada em três tomadas (três vezes ao dia)
> 30 a 59	400 a 1.400	A dose diária total deve ser administrada em duas tomadas (duas vezes ao dia)
> 15 a 29	200 a 700	A dose diária total deve ser administrada em uma só tomada diária (uma vez ao dia)
15	100 a 300	A dose diária total deve ser administrada em uma só tomada diária (uma vez ao dia) Se a depuração de creatinina é menor que 15 ml/min, a dose diária total deve ser ajustada em proporção à depuração de creatinina
Hemodiálise	125 a 350	Os pacientes em hemodiálise devem receber uma dose de manutenção e uma dose adicional quatro horas após cada sessão de hemodiálise

Efeitos adversos

GBP é bem tolerada. A incidência de efeitos adversos é baixa, sendo estes geralmente leves e transitórios, desaparecendo com o tempo. Os efeitos adversos mais comuns são sintomas relacionados com o SNC, como sonolência, ataxia, náuseas, fadiga, nistagmo e tremor, os quais se apresentam em 10% a 20% dos pacientes. Há relatos de casos de agitação psicomotora, labilidade emocional e irritabilidade em crianças que recebem esse fármaco, um quadro bastante similar ao observado com o uso de fenobarbital, o qual é revertido assim que o tratamento é suspenso. Outro efeito secundário da GBP é ganho de peso, aspecto que parece depender de respostas idiossincrásicas de acordo com o conhecimento atual sobre as bases envolvidas na obesidade, mas que é preciso considerar no momento em que se seleciona o FAE, considerando a importância que o peso exerce na vida do paciente, assim como os benefícios e riscos individuais.

Como comentado previamente, a intensidade e a frequência dos efeitos adversos podem ser minimizadas com titulação mais lenta. Nos estudos realizados com GBP, a taxa de abandono por

efeitos adversos é mais baixa que a referida com outros FAEs tradicionais e de segunda geração.

A GBP, assim como se observa com outros FAEs, pode provocar ideação e pensamento suicida em um de cada 500 pacientes tratados com esse fármaco.

A apresentação de reações idiossincrásicas com GBP é extremamente rara. A incidência de reações cutâneas é bastante inferior à descrita com outros FAEs. Até esta data, ainda não foram relatados (com mais de um milhão de pacientes expostos) casos de reações de hipersensibilidade graves, como a síndrome de Stevens-Johnson. É importante lembrar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre e linfadenopatia, podem ocorrer antes que o eritema esteja evidente e, nesse caso, o paciente deve ser avaliado imediatamente e se não houver outra etiologia possível para os sinais e sintomas, a administração de GBP deverá ser interrompida.

Carcinogênese e mutagênese

GBP aumentou a incidência de adenomas de células acinares e carcinomas pancreáticos em ratos, mas não em ratas nem em camundongos, nos

estudos oncogênicos com doses de 2.000 mg/kg que produzem concentração plasmática 14 vezes maior que a observada em humanos com dose de 2.400 mg/dia. A relevância desses tumores de células acinares pancreáticas em ratos é desconhecida em seres humanos, particularmente considerando que os tumores ductais, mais que os de células acinares, são a forma predominante de câncer de pâncreas humano.

GBP não tem potencial genotóxico nem induz aberrações na estrutura cromossômica em células de mamíferos *in vitro* ou *in vivo*, tampouco induz a formação de micronúcleos na medula óssea de hamsters.

Teratogenicidade

Não há estudos sistemáticos sobre o potencial teratogênico da GBP em seres humanos. Em modelos animais (ratos e camundongos) em que se empregaram doses de 2.000 mg/kg, observou-se retardo na ossificação esquelética, mas não no peso corporal total. O uso de doses 25 a 50 vezes maiores que as empregadas em seres humanos provocou hidronefrose e hidroureteres, mas não outras malformações. Não se demonstrou que GBP tenha algum efeito mutagênico em ensaios *in vitro*.

A informação disponível até este momento sugere que GBP apresenta baixo risco teratogênico, porém como não foram realizados estudos adequados e bem controlados para estabelecer a segurança desse fármaco em mulheres grávidas, recomenda-se seu uso durante a primeira gestação somente quando se considera que os benefícios para a mãe superam os riscos sobre o feto.

Reprodução

Em estudos de reprodução e fertilidade em ratas, os quais empregaram doses de GBP de até 2.000 mg/kg, não se observaram efeitos adversos sobre fertilidade, intervalo pré-coital, taxa de

gestações, duração da gravidez, parto, comportamento com a prole/cuidado e lactação.

Considerações finais

A GBP é eficaz no tratamento de crises parciais simples ou complexas, com ou sem generalização secundária, como terapia adjunta e monoterapia inicial, essa última particularmente em idosos, população com nível de evidência A para seu uso, com lamotrigina. Seu uso foi aprovado pela FDA como terapia adjunta em crises parciais simples ou complexas com ou sem generalização secundária em crianças de 3 a 12 anos de idade. Suas vantagens principais são seu perfil farmacocinético e sua tolerabilidade, sendo uma opção atraente para o tratamento desses tipos de crises em idosos e em pacientes que utilizam diversos medicamentos para outras doenças de base. Sua principal desvantagem é a necessidade de ser administrada em três tomadas diárias, o que dificulta a adesão ao tratamento.

Referências bibliográficas

1. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel alpha(2)delta subunits. Structure and gabapentin binding. *Molecular Pharmacol.* 2001;59:1243-8.
2. Lanneau C, Green A, Hirst WD, et al. Gabapentin is not a GABA-B receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2001;41:965-75.
3. Jensen AA, Mosbacher J, Elg S, et al. The anti-convulsant gabapentin (Neurontin) does not act through gamma-aminobutyric acid-B receptors. *Molecular Pharmacol.* 2002;61:1377-84.
4. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. Mechanisms of gabapentin. *Epilepsy Res.* 1998; 29(3):233-49.
5. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem.* 1996;271(10):5768-76.
6. Belliotti TR, Capiris T, Ekhatov IV, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. *J Med Chem.* 2005;48:2294-307.

7. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73:137-50.
8. Su TZ, Feng MR, Weber ML. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313:1406-15.
9. Bower et al., 1989.
10. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin and partial epilepsy. *Lancet.* 1990;335:1114-7.
11. Sivenius J, Kälviäinen R, Ylinen A, et al. Double blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia.* 1991; 32:539-42.
12. US Gabapentin Study Group n. 5. Gabapentin as add on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind, placebo controlled, parallel group study. *Neurology.* 1993;43:2292-8.
13. Baulac M, Cavalcanti D, Semah F, et al. Gabapentin add on therapy with adaptable doses in 610 patients with partial epilepsy: an open observational study. The French Gabapentin Collaborative Group. *Seizure.* 1998;7:55-62.
14. Wilson AE, Sills GJ, Forrest G, et al. High dose gabapentin in refractory partial seizures: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res.* 1998;29:161-6.
15. Khurana DS, Riviello J, Helmers S, et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. *J Pediatr.* 1996;128: 829-33.
16. Appleton et al., 1998.
17. Chadwick D, Leiderman DB, Saueremann W, et al. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res.* 1996;25:191-7.
18. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005;64:1868-73.
19. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:993-1000.
20. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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.* 2007;369:1000-15.
21. Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM, et al. Gabapentin monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 1998;39(suppl. 6):163.
22. Schmidt B. Gabapentin. Clinical efficacy and use in other neurological disorders. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al. (eds.). *Antiepileptic drugs.* 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 344-53.
23. Curran MP, Wagstaff AJ. Gabapentin in postherpetic neuralgia. *CNS Drugs.* 2003;17(13):975-82.
24. Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(3):268-83.

Pregabalina

Sucedendo a gabapentina com maior eficácia em crises parciais

Valentín Sainz Costa

Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela, Caracas, Venezuela.

A pregabalina (PGB) é um aminoácido relacionado ao ácido gama-aminobutírico (GABA), cuja estrutura molecular é similar à da gabapentina (GBP) (Figura 1). Como a GBP, a PGB não atua diretamente nos receptores GABA nem se une a seus transportadores.

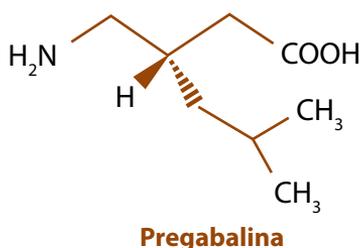
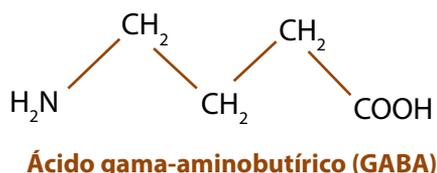


Figura 1. Estrutura química da pregabalina comparada à do GABA e à da gabapentina.

A PGB foi desenvolvida pelo médico e químico Richard Bruce Silverman, da Universidade Northwestern, nos Estados Unidos, e aprovada pela União Europeia em 2004 e pela Food and Drugs

Administration (FDA) para uso em epilepsia, neuropatia dolorosa diabética e neuralgia pós-herpética em dezembro de 2004. Foi comercializada no mercado americano em outubro de 2005 e, em junho de 2007, a FDA aprovou-a para tratar fibromialgia.

Mecanismos de ação

A PGB se une à subunidade α_2 - δ , uma proteína auxiliar do canal de cálcio dependente de voltagem tipos L e N no sistema nervoso central (SNC), reduzindo o influxo de cálcio no terminal neuronal e, conseqüentemente, a liberação de neurotransmissores como glutamato, noradrenalina e substância P, o que determina seus efeitos analgésico, ansiolítico e antiepiléptico (Figura 2). PGB não tem efeito sobre a liberação, síntese nem degradação do GABA. Por outro lado, não exerce efeito algum sobre os receptores GABA-A nem GABA-B, tampouco é metabolizada em GABA¹⁻⁴.

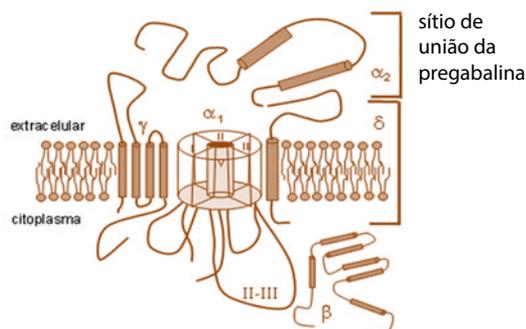


Figura 2. Local de união da pregabalina na subunidade α_2 - δ do canal de cálcio dependente de voltagem.

Ação em modelos animais

PGB mostrou eficácia nos seguintes modelos animais de crises focais:

- Eletrochoque máximo, impedindo a ocorrência de crises tônicas extensoras em camundongos.
- Crises comportamentais e eletroencefalográficas em camundongos submetidos a *kindling* hipocampal.
- Aumento do limiar epileptogênico em animais geneticamente suscetíveis a crises (camundongos audiogênicos DBA/2).
- Incremento do limiar epileptogênico para crises clônicas desencadeadas por pentilenotetrazol, um agente convulsivante.

Nesses modelos animais, PGB foi 18 vezes mais potente que GBP. No entanto, PGB não reduziu a frequência de crises de ausência espontâneas em ratos com epilepsia ausência de Estrasburgo. Portanto, os dados em modelos animais de epilepsia foram consistentes com a possível eficácia de PGB para crises parciais¹⁻⁴.

Farmacocinética

Absorção: PGB apresenta excelente perfil farmacocinético após administração oral. Sua biodisponibilidade é superior a 90% e o T_{máx} ocorre em uma hora. É rapidamente absorvida quando administrada com estômago vazio. Sua absorção diminui quando ingerida com alimentos, o que determina redução em sua C_{máx} de 25% a 30% e prolongamento do T_{máx} para 2,5 horas. Porém, a ingestão de alimentos não promove efeito clínico significativo sobre a quantidade do fármaco absorvida. O transporte das moléculas no intestino e na barreira hematoencefálica (BHE) é realizado por meio do sistema L, responsável pelo transporte de grandes aminoácidos de forma não saturável, razão pela qual a concentração plasmática de PGB é proporcional à dose administrada. Atinge nível plasmático estável em 24 a 48 horas.

Distribuição: em animais, PGB atravessa a BHE, cruza a barreira placentária e é excretada no

leite materno. Em humanos, o volume de distribuição, após uma dose oral, é 0,56 l/kg. PGB não se liga a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: em humanos, PGB sofre um metabolismo insignificante. Aproximadamente 98% da dose administrada é recuperada na urina sem alterações. A N-metil pregabalina é seu principal metabólito, não induzindo nem inibindo as enzimas do citocromo P450 (Tabela 1).

Tabela 1. Características farmacocinéticas da pregabalina

Características químicas	
Fórmula	C ₈ H ₁₇ NO ₂
Peso molecular	159.23 g·mol ⁻¹
Nome	Ácido (S)-3-(aminometil)-5-metil-hexanoico
Características farmacocinéticas	
Biodisponibilidade	90%
Ligação a proteínas plasmáticas	Não
Volume de distribuição	0,56 lt/kg
Metabolismo	Insignificante (menos de 2%)
T _{máx}	1 hora
Meia-vida	5 a 6,5 horas (adultos saudáveis)
Excreção	Renal de forma inalterada (98% da dose administrada)

Excreção: é eliminada da circulação sistêmica principalmente pela via renal. A depuração renal da PGB é 73 ml/min⁵. As doses de PGB devem ser ajustadas de acordo com a depuração da creatinina (Tabela 2).

Não foram demonstradas interações farmacocinéticas com PGB *in vivo*. Seu fabricante reportou algumas interações farmacológicas potenciais com opioides (PGB tem efeito sinérgico ao dos opioides em doses baixas), benzodiazepínicos, barbitúricos, etanol e outras substâncias depressoras do SNC.

Alimentos e GBP reduzem a C_{máx} de PGB, mas não alteram a exposição total ao fármaco. PGB não tem interações com contraceptivos orais, diuréticos, hipoglicemiantes orais e insulina, etanol, oxicodona e lorazepam. PGB tem farmacocinética linear e previsível de acordo com as variações nas doses.

Tabela 2. Ajuste de doses de pregabalina de acordo com a função renal

Depuração da creatinina (ml/mi)	Dose diária total de PGB	Posologia	Administração
	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	
= 60		600	Duas ou três vezes ao dia
= 30 a < 60		300	Duas ou três vezes ao dia
= 15 a < 30		150	Duas ou três vezes ao dia
< 15		75	Uma vez ao dia
Dose complementar após hemodiálise (mg)	25	100	Dose única
A dose diária total deve ser dividida nas ingestas indicadas na posologia para obter os mg/dose adequados. A dose complementar é adicional.			

Eficácia

Os estudos realizados até o momento sugerem eficácia em adultos com crises parciais refratárias ao tratamento com outros fármacos antiepilépticos (FAEs)⁶. Foram realizados três ensaios clínicos (1008-009, 1008-011 e 1008-034), duplo-cegos, randomizados e controlados com placebo que incluíram 758 pacientes adultos de 12 a 75 anos (média 38), com duração média da epilepsia de 25 anos. PGB foi incluída ao esquema terapêutico utilizado durante o período basal. Por outro lado, 294 pacientes receberam placebo. Um dos critérios de inclusão nesses estudos era a refratariedade das crises a um ou dois FAEs em doses máximas toleradas. Desse total, 27% dos 758 pacientes receberam apenas um FAE, 50% foram tratados com dois e 23%, com três FAEs em doses efetivas. Apesar do tratamento, tais pacientes continuaram apresentando uma média de 24 crises parciais com ou sem generalização secundária ao mês. Tais dados nos permitem concluir que se tratava de pacientes com epilepsia parcial muito refratária.

Nos diferentes estudos, PGB foi utilizada em doses de 50 a 600 mg/dia, em duas ou três tomadas diárias, sem titulação de doses ou apenas após uma breve titulação de apenas uma semana.

Metodologia

O parâmetro primário de eficácia foi a *response ratio* (*R ratio*), fórmula que mede a alteração percentual da frequência de crises em relação ao período basal, ou seja, o quanto melhorou a frequência de crises.

Esta fórmula pode ser expressa como:

$$\frac{T-B}{T+B} \times 100$$

em que, T = frequência de crises durante o tratamento e B = frequência de crises no período basal.

Valores negativos dessa relação indicam redução na frequência de crises. Assim, se um paciente apresentava dez crises por mês e passou a apresentar cinco, então:

$$\frac{5-10}{10+5} \times 100 = \frac{-5}{15} \times 100 = -33$$

Portanto, o escore - 33 indica diminuição de 50% das crises. A *R ratio* foi depois transformada em porcentagem de crises em relação ao período basal.

Parâmetros secundários de eficácia incluíram *R rate*, ou seja, a porcentagem de pacientes

com 50% de redução ou mais de crises com o tratamento, o número de pacientes livres de crises por 28 dias (o critério utilizado foi que nenhum paciente poderia estar sem crises durante quatro semanas para ser incluído no estudo) e o número de pacientes sem crises por pelo menos seis meses no período de extensão.

Resultados

A figura 3 mostra a *R ratio* dos três estudos. A dose de PGB que se mostrou efetiva foi de 150 a 600 mg/dia. Não houve diferenças significativas entre a administração em duas ou três ingestas ao dia. A porcentagem média de redução no número de crises em relação ao período basal é a *R ratio*, que foi de 43% a 51% entre os pacientes que receberam PGB na dose de 600 mg/dia. A dose de 50

mg/dia não demonstrou eficácia. Tais resultados mostram que a dose de PGB deve estar entre 150 e 600 mg/dia para tratamento como fármaco adjuvante em crises parciais.

Por outro lado, até 17% (15 de 89 pacientes que receberam PGB 600 mg) ficaram livres de crises por pelo menos 28 dias após iniciar o tratamento⁷. A longo prazo, 12% dos pacientes ficaram livres de crises por seis meses ou mais⁸. O efeito da adição da PGB é rápido, sendo observado já no segundo dia de tratamento. Esse é um atributo importante desse novo FAE⁹.

Quando se compararam as doses de 150, 300 e 600 mg ao dia, verificou-se aumento na eficácia com doses maiores. Com 600 mg/dia, PGB foi superior a placebo no controle de crises parciais simples, parciais complexas e tônico-clônicas generalizadas (Tabela 3)¹⁰.

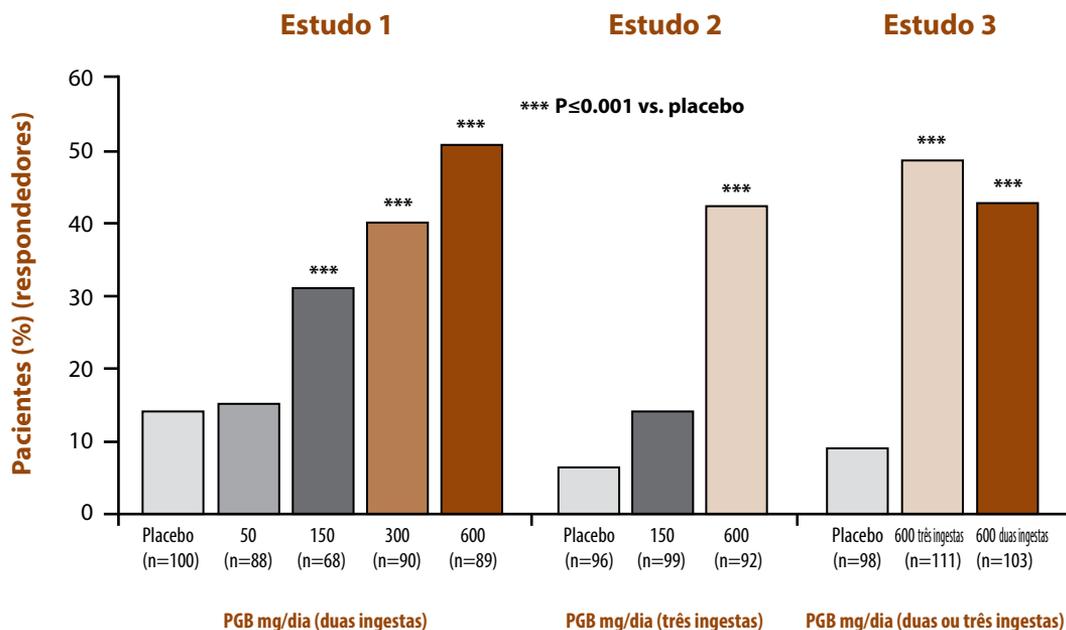


Figura 3. Porcentagem de pacientes que responderam ao tratamento com pregabalina.

Tabela 3. Ensaios clínicos comparativos de pregabalina em relação a placebo como adjuvante em politerapia

Primeiro(s) autor(es) (ano)	Número de pacientes (idade em anos)	Situação basal	Desenho do estudo	Tratamento em mg/dia (duração)	Variável primária de eficácia	Resultado: QR (frequência de crises com relação à basal)
French et al. ¹¹	453 (12-70)	Crises parciais com ou sem generalização secundária refratárias a outros FAEs (ao menos seis crises nas oito semanas prévias)	PGB em relação a PBO acrescentado ao tratamento prévio com FAEs. Randomizado, duplo-cego e paralelo	PGB 50 PGB 150 PGB 300 PGB 600 PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 50: - 6* (↓ 12%) PGB 150: - 21* (↓ 34%) PGB 300: - 28* (↓ 44%) PGB 600: - 37* (↓ 54%) PBO: - 4 (↓ 4%)
Arroyo ¹²	287 (17-73)	Crises parciais com ou sem generalização secundária refratárias a outros FAEs (ao menos três crises nas quatro semanas prévias)	PGB em relação a PBO acrescentado ao tratamento prévio com FAEs. Randomizado, duplo-cego e paralelo	PGB 150 PGB 600 PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 150: - 11,5* (↓ 20,6%) PGB 600: - 31,4* (↓ 47,8%) PBO: + 0,9 (↑ 1,8%)
Beydoum ¹³	312 (17-82)	Crises parciais com ou sem generalização secundária refratárias a outros FAEs (ao menos seis crises nas oito semanas prévias)	PGB em relação a PBO acrescentado ao tratamento prévio com FAEs. Randomizado, duplo-cego e paralelo	PGB 600 (duas ingestas) PGB 600 (três ingestas) PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 600 (2): - 28,4* (↓ 44,3%) PGB 600 (3): - 36,1* (↓ 53%) PBO: + 0,6 (↑ 1,2%)
Elger ¹⁴	341 (18-78)	Crises parciais com ou sem generalização secundária refratárias a outros FAEs (ao menos quatro crises nas seis semanas prévias)	PGB em relação a PBO acrescentado ao tratamento prévio com FAEs. Randomizado, duplo-cego e paralelo	PGB 600 (duas ingestas) PGB 150 a 600 (dose flexível) PBO (12 semanas)	R ratio	PGB 600 (2): - 32,7* (↓ 49,3%) PGB 150 a 600: - 21,5* (↓ 35,4%) PBO: - 5,6 (↓ 10,6%)

PBO: placebo; R ratio: Response ratio a $p < 0,001$.

* Diferença estatisticamente significativa comparada a PB.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da PGB são semelhantes aos da GBP, sendo observados principalmente no início do tratamento e associados à dose. Os mais comuns se relacionaram ao sistema nervoso e compreenderam tontura (28,9%), sonolência (20,8%) e ataxia (13,2%). Tontura e sonolência são efeitos iniciais observados principalmente com doses superiores a 150 mg/dia. A intensidade desses sintomas foi descrita como discreta a moderada. Ganho de peso justificou a descontinuação do tratamento em três dos 758 pacientes. Não se observou nenhum efeito adverso grave.

Mioclonias de intensidade leve foram relatadas como efeitos adversos por quatro de 19 pacientes ativamente interrogados, tratados com PGB em doses de 50 a 600 mg. Sua intensidade teria relação com a dose e houve melhora com a redução desta¹⁵. Consideradas reações raras (incidência inferior a 2% do total de pacientes), as mioclonias não apresentaram correlação eletroencefalográfica. Entre os efeitos adversos verificados nos três estudos, figuram edema (relacionado à dose), ambliopia e diplopia. Exames oftalmoló-

gicos foram realizados nesses pacientes, não tendo sido constatadas alterações no campo visual¹⁶.

Entre os efeitos adversos, figuram:

- Muito comuns (mais de 10% dos pacientes): tontura e sonolência.
- Comuns (de 1% a 10% dos pacientes): alterações visuais (visão borrada, diplopia), ataxia, disartria, tremor, letargia, falhas de memória, euforia, constipação, boca seca, edema periférico, perda ou redução da libido, disfunção erétil, ganho de peso.
- Infrequentes (de 0,1% a 1% dos pacientes): depressão, confusão, agitação, alucinações, mioclonias, hipoestesia, hiperestesia, taquicardia, salivação e sudorese excessivas, *rash*, câibras, mialgias, artralgias, incontinência urinária, disúria, trombocitopenia e litíase renal.
- Raros (menos de 0,1% dos pacientes): neutropenia, hipotensão, hipertensão, pancreatite, disfagia, oligúria, rabdomiólise, condutas suicidas, anorgasmia, secreção inapropriada de hormônio antidiurético e bloqueio atrioventricular (Tabela 4)¹⁷⁻¹⁹.

Tabela 4. Efeitos adversos mais frequentemente associados ao tratamento com pregabalina nos estudos controlados, duplo-cegos, de segurança e eficácia em pacientes com epilepsia

	Frequência de apresentação em ensaios clínicos [tratados (%)]		Abandono do ensaio pelo evento adverso (%)		Incidência global segundo o protocolo
	PGB	PBO	PGB	PBO	
Tontura	28,9*	10,5	5,3	0,3	> 10
Sonolência	20,8*	10,9	3,3	0,0	> 10
Ataxia	13,2*	4,1	3,0	0,3	1 a 10
Astenia	11,2	8,2	1,8	0,3	0,1 a 1
Aumento de peso	10,4*	1,4	0,4	0,0	1 a 10
Lesões acidentais (quedas)	9,9*	5,4	0,9	0,0	0,1 a 1
Cefaleia	9,1	11,6	1,2	0,0	—
Ambliopia (visão borrada)	9,0*	4,4	1,6	0,0	1 a 10
Diplopia	8,4	3,7	1,6	0,7	1 a 10
Tremor	7,5*	3,7	1,5	0,0	0,1 a 1
Alterações do pensamento (dificuldade de concentração)	7,0	2,0	1,3	0,0	1 a 10

* Diferença estatisticamente significativa comparada a PBO.

Vantagens

- Início de ação rápido.
- PGB é mais eficaz que GBP.
- Enquanto a dose mínima eficaz de GBP é de 900 mg/dia, a de PGB é de 150 mg/dia.
- Doses de PGB de até 600 mg/dia são bem toleradas.
- A administração em duas ingestas diárias facilita a adesão à terapêutica.
- O perfil farmacocinético da PGB é excelente: absorção satisfatória, ausência de metabolismo e de ligação a proteínas plasmáticas ou interações com outros fármacos ou substâncias endógenas²⁰.
- A dose inicial sugerida é de 150 mg/dia.
- Não é necessário titulação.
- Em estudos de adição em pacientes adultos com crises parciais refratárias, PGB proporcionou redução na frequência de crises em 50% ou mais dos pacientes e até 12% dos pacientes alcançaram controle completo de crises por um período igual ou superior a seis meses.

Indicações

- Terapia adjuvante para crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos.
- Sua utilidade em pacientes com crises parciais secundárias a neoplasias foi destacada por alguns²¹, bem como em complicações neurológicas da aids, em decorrência da ausência de interações farmacocinéticas com antineoplásicos e antirretrovirais²².
- Dor neuropática na neuropatia diabética e neuralgia pós-herpética.
- Transtorno de ansiedade generalizada²³.
- Fibromialgia².
- Tratamento da dependência de álcool e benzodiazepínicos^{19,2}.
- Miscelânea: experiências clínicas com PGB foram publicadas no tratamento do tremor

essencial, síndrome das pernas inquietas, profilaxia da migrânea em adultos, síndrome do cólon irritável, transtorno bipolar e insônia²⁴⁻²⁷. No entanto, não há aprovação para essas indicações das autoridades regulatórias.

Posologia

Deve-se iniciar com a dose de 150 mg/dia, divididos em duas ou três ingestas diárias, aumentando para 300 mg/dia após três a sete dias, em função da resposta e tolerabilidade. Deve-se prosseguir dessa forma até a dose máxima de 600 mg/dia.

Esse esquema é válido tanto no tratamento da epilepsia como da dor neuropática e do transtorno de ansiedade generalizado. Deve-se ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal. A interrupção deve ser efetuada de forma gradual, no prazo mínimo de uma semana.

PGB não é recomendada a crianças com menos de 12 anos, nem a adolescentes de 12 a 17 anos, devido à escassez de dados de segurança e eficácia.

Precauções

- Em idosos, a dose de PGB deve ser ajustada pela redução na função renal.
- Não deve ser utilizada durante a gestação nem a lactação. Foram relatados potenciais efeitos teratogênicos em ratos. No entanto, há evidências sugestivas de que PGB pode ser segura durante a lactação²⁸⁻³⁰.
- Deve-se ajustar a dose de hipoglicemiantes em diabéticos que ganhem peso durante o tratamento com PGB.
- Há riscos de acidentes por tontura e transtornos de consciência.
- Recomenda-se cautela ante as alterações visuais com PGB.
- Há sintomas de retirada pela interrupção de PGB.

- Há risco de insuficiência cardíaca em pacientes acima de 65 anos com comprometimento da função cardiovascular.
- Recomenda-se precaução a pacientes com intolerância à lactose.

Considerações finais

A PGB é uma molécula estruturalmente similar à GBP mas é superior a ela em termos farmacocinéticos e tem maior potência e efetividade comprovada no controle de crises parciais como ou sem generalização secundária; é especialmente útil no tratamento de pacientes polimedicados e em epilepsias sintomáticas decorrentes de tumores cerebrais; ainda apresenta eficácia reconhecida no tratamento de outras afecções, como neuropatia diabética dolorosa e neuralgia pós herpética, fibromialgia, transtorno de ansiedade generalizada, síndrome das pernas inquietas, entre outras. Deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal e cardíaca.

Referências bibliográficas

1. Kugler AR, Robbins J, Strand JC, et al. Pregabalin overview: a novel CNS-active compound with anti-convulsant activity. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
2. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(7):1019-29.
3. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res*. 2007;73(2):137-50.
4. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013;9(1):105-15.
5. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:417-32.
6. Stefan H, Kugler AR, Anhut H, et al. Pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
7. Brodie MJ, Kugler AR, Anhut H, et al. Pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures: additional efficacy analyses. *Epilepsia*. 2002;43(suppl. 7):S186.
8. Uthman BM, Beydoun A, Kugler AR, et al. Long-term efficacy and tolerability of pregabalin in patients with partial seizures. *Epilepsia*. 2002;43(suppl. 7): S240.
9. Perucca E, Ramsay RE, Robbins JL, et al. Pregabalin demonstrates anticonvulsant activity by the second day. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
10. Greiner MJ, Kugler AR, Lee CM, et al. Pregabalin shows efficacy in reducing simple partial, complex partial, and secondarily generalized seizures. *Epilepsia*. 2003;44(suppl. 9):S260.
11. French JA, Kugler AR, Robbins JL, et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003;60:1631-7.
12. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(1):20-7..
13. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005;64(3):475-80.
14. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, et al. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2005;46(12):1926-36.
15. Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A. Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia*. 2001;42(6):790-2.
16. Brigell MG, Carter CM, Smith F, et al. Prospective evaluation of the ophthalmologic safety of pregabalin shows no evidence of toxicity. Washington/Seattle: American Epilepsy Society Annual Meeting, December 2002.
17. Calabrò RS, De Luca R, Pollicino P, et al. Anorgasmia during pregabalin add-on therapy for partial seizures. *Epileptic Disord*. 2013;15(3):358-61.

18. Haddad F, Jammal M, Chehwane D, et al. Gait instability revealing a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated to pregabalin. *Rev Med Interne*. 2012;33(11):e49-51.
19. Scarano V, Casillo R, Bertogliatti S, et al. Incomplete atrioventricular block in a patient on pregabalin therapy. *Recenti Prog Med*. 2013;104(11):574-6.
20. Ramsay RE, Perucca E, Robbins J, et al. Rapid onset of seizure suppression with pregabalin adjunctive treatment in patients with partial seizures. *Epilepsia*. 2009;50(8):1891-8.
21. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, et al. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol*. 2013 Dec 4 (epub ahead of print).
22. Siddiqi O, Birbeck GL. Current safe treatment of seizures in the setting of HIV/AIDS. *Treat Options Neurol*. 2013;15(4):529-43.
23. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:883-92.
24. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, et al. Pilot trial: pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2014;46(2):113-8.
25. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hinson V, et al. Multisite, double-blind, randomized, controlled study of pregabalin for essential tremor. *Mov Disord*. 2013;28(2):249-50.
26. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD010609.
27. Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Zinsmeister AR. Pilot trial: Pregabalin on colonic sensorimotor functions in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2014;46(2):113-8.
28. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*. 2013;39:50.
29. Etemad L, Mohammad A, Mohammadpour AH, et al. Teratogenic effects of pregabalin in mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(10):1065-70.
30. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6):707-17.

Lacosamida

Um bloqueador de canal de sódio com perfil farmacocinético próximo ao ideal

Luis Carlos Mayor

Diretor da Clínica de Epilepsia do Departamento de Neurologia do Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colômbia.

Em geral, o uso dos novos antiepilépticos cursa com menor incidência de efeitos adversos comparativamente aos antiepilépticos tradicionais. Esse é o caso da lacosamida (LCM), fármaco já aprovado em muitos países, inclusive pela Food and Drug Administration (FDA), para ser usado em pacientes com epilepsia de início focal. LCM atua em canais de sódio, porém, diferentemente dos bloqueadores de canais de sódio tradicionais, o faz sobre canais de sódio de inativação lenta. Entre suas vantagens, figuram a fraca ligação a proteínas séricas, eliminação predominantemente renal e poucos efeitos adversos, os quais são dependentes da dose e mais frequentemente verificados quando se combina LCM a outros antiepilépticos bloqueadores de canais de sódio. Uma vantagem adicional da LCM é a apresentação para uso intravenoso a pacientes impossibilitados de utilizá-la por via oral.

Estrutura química

A LCM, (R)-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida, é um dos aminoácidos funcionais sintetizados como potenciais medicamentos antiepilépticos¹. Suas propriedades antiepilépticas são conhecidas desde 1980, após estudos com animais utilizando moléculas relacionadas com a N-acetil-D,L-alanina benzilamida² (Figura 1).

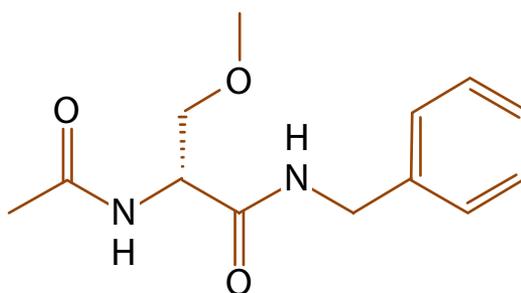


Figura 1. Estrutura química da lacosamida.

Mecanismos de ação

Os canais de sódio são inativados de forma rápida e lenta. Inativação lenta é um mecanismo endógeno por meio do qual os neurônios reduzem sua hiperatividade ectópica, deixando intacta a atividade normal³. A LCM interfere seletivamente com o componente de inativação lenta das correntes de sódio dependentes de voltagem sem afetar o componente rápido que é o alvo dos bloqueadores de canais de sódio tradicionais. Um segundo mecanismo de ação é a inibição da proteína-2 mediadora da resposta à colapsina (CRMP2), por meio da qual poderia inibir o crescimento neuronal que ocorreria na epilepsia crônica^{1,4,5}. Acredita-se também que através da sua ligação à CRMP2, LCM exerceria um efeito protetor mediante a redução da excitotoxicidade induzida pelo glutamato, o que contribuiria para sua eficácia clínica⁶.

Em estudos em animais, LCM resultou em aumento do limiar convulsivógeno, diminuição da excitabilidade no estado de mal epiléptico autossustentado em ratos e inibição das crises epiléticas induzidas em ratos³.

Sua eficácia em pacientes com epilepsia foi demonstrada em três estudos principais realizados em adultos com crises focais⁷.

Indicações

A LCM foi aprovada para uso na União Europeia em 3 de setembro de 2008 e nos Estados Unidos pela FDA em 29 de outubro de 2008 como medicação adjuvante para crises de início focal de pacientes com mais de 17 anos de idade².

Após ter se mostrado eficaz em diferentes estudos, a LCM foi aprovada para uso em pacientes com crises de início focal com ou sem generalização secundária^{2,3,7,8}. Em estudos controlados de pacientes com epilepsia focal refratária, observou-se redução na frequência de crises igual ou superior a 50% em 30% a 40% dos pacientes⁶. Redução semelhante também foi relatada em crianças^{9,10}.

Como acontece com todos os novos fármacos antiepiléticos (FAEs), sua primeira indicação é como terapia adjuvante em pacientes com mais de 16 ou 17 anos, sendo essa a indicação aprovada na maioria dos países. No entanto, a LCM começou a ser utilizada como monoterapia com resposta terapêutica satisfatória. Essa última afirmação é semelhante ao que já aconteceu, ou está acontecendo, com alguns dos novos FAEs (por exemplo, lamotrigina e levetiracetam), que foram aprovados alguns anos antes da LCM como medicações adjuvantes e hoje também são aprovados para uso em monoterapia. É possível que em pouco tempo a LCM faça parte do grupo de medicamentos aprovados como monoterapia de primeira linha em crises focais. LCM ainda não foi aprovada para menores de 16 ou 17 anos, mas vários estudos têm demonstrado a eficácia e a segurança de sua utilização em crianças^{9,10}.

Quanto às epilepsias generalizadas, principalmente aquelas com crises tônico-clônicas, sua eficácia ainda não é conhecida e apenas estudos futuros poderão fornecer essa resposta. Embora ainda não aprovada para utilização em estado de mal epiléptico, várias publicações têm mostrado sua utilidade em estado de mal refratário, quando outros FAEs disponíveis não mostraram eficácia¹¹⁻¹³. Também foram relatadas respostas satisfatórias no tratamento do estado de mal epiléptico de difícil controle em crianças¹⁴.

Apresentações

Comprimidos: 50, 100, 150 e 200 mg; xarope: 10 mg/ml; ampolas: 200 mg.

Doses

A dose recomendada para adultos é de 200 a 400 mg por dia, dividida em duas doses. Dose de 600 mg não mostrou maior eficácia e resultou em maior número de efeitos adversos.

É recomendado começar a titulação com 50 mg a cada 12 horas durante sete dias e, em seguida, continuar com 100 mg a cada 12 horas. Se necessário, doses mais elevadas poderão ser utilizadas, com incrementos de 100 mg a cada semana, dependendo da tolerabilidade.

Como comentado anteriormente, embora a medicação ainda não tenha sido aprovada para uso em crianças e a dose recomendada ainda não tenha sido recomendada a essa faixa etária, de acordo com diferentes relatos preliminares, possivelmente a dose inicial é de 1-3 mg/kg/dia, dividida em duas doses⁶.

A medicação é geralmente bem tolerada. A LCM é indicada como adjuvante e, quando combinada a FAEs inibidores de canais de sódio, poderão ser frequentemente observados efeitos adversos significativos, como tonturas, náuseas etc. Nesses casos, a recomendação é reduzir a titulação da LCM e a dose dos FAEs bloqueado-

res dos canais de sódio aos quais foi associada. Com FAEs como levetiracetam, ácido valproico e topiramato, os efeitos adversos são menores ou ausentes. Uma das combinações mais recomendadas e que mostrou maior eficácia é o uso de lacosamida com levetiracetam.

Ampolas

As ampolas contêm 200 mg/20 ml (10 mg x ml) para aplicação IV. Não requerem diluição antes de sua administração. São compatíveis e estáveis quando diluídas em cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% ou Ringer lactato.

O uso IV de LCM é indicado quando há impossibilidade do uso da via oral, como em pacientes com vômito, obstrução intestinal, submetidos à cirurgia abdominal, intubação endotraqueal etc. As doses devem ser as mesmas utilizadas em comprimidos com relação 1-1^{5,15}. Recomenda-se a administração da dose em 30 a 60 minutos, embora aplicações mais rápidas não tenham sido associadas a reações adversas.

Doses em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar as doses em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada e a dose máxima recomendada àqueles com insuficiência renal e depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min é de 300 mg por dia.

A medicação é dialisável, devendo-se administrar 50% da dose diária após a hemodiálise.

Doses em pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a dose máxima é de 300 mg ao dia. LCM não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave.

Farmacocinética

- Absorção completa após administração oral.
- Farmacocinética linear.
- $T_{m\acute{a}x}$: uma a quatro horas (oral).
- $V_{1/2}$ ~ 13 horas; estado estável em três dias.
- Biodisponibilidade ~ 100%.
- Metabólito: O-desmetil lacosamida. $T_{m\acute{a}x}$: 0,5 a 12 horas. Meia-vida: 15 a 23 horas. Não é farmacologicamente ativo⁶.
- Alimentos e antiácidos não afetam a absorção.
- Baixa variabilidade inter e intrapacientes.
- O medicamento não exerce efeito indutor ou inibidor sobre as enzimas do citocromo P450 em doses terapêuticas¹. LCM inibe o CYP2C19 em dose 30 vezes superior às doses terapêuticas⁴.
- De 20% a 30% da LCM é transformada em O-desmetil lacosamida via CYP2C19.
- Não há diferenças por gênero ou etnia.
- 95% são eliminados na urina (40% como fármaco inalterado).
- Desmetilação é a principal via metabólica.
- Baixa ligação a proteínas séricas (menos de 15%).
- Baixo potencial de interação medicamentosa.
- Aumento na concentração plasmática de 20% em idosos em comparação a pacientes jovens. Essa diferença não é considerada clinicamente relevante.
- Após aplicação IV: $C_{m\acute{a}x}$: 30 a 60 minutos.

Interações medicamentosas

A LCM não apresenta interações medicamentosas clinicamente relevantes, inclusive com contraceptivos orais, pois tem baixa ligação a proteínas séricas e não altera o sistema microsomal P450⁶.

Efeitos secundários

A LCM não produz alterações hematológicas, não promove alterações no peso corpóreo e seus

efeitos adversos mais frequentes são tonturas, cefaleia, náuseas, diplopia, instabilidade na marcha e vômitos⁴, sendo tontura o efeito adverso mais frequente³. A porcentagem mais elevada de efeitos secundários ocorre quando a dose recomendada é titulada rapidamente ou o fármaco é administrado em doses terapêuticas elevadas (por exemplo, 600 mg) e, ainda, quando LCM é combinada a antiepiléticos bloqueadores de canais de sódio, como carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina etc. Alterações cardíacas como prolongamento do intervalo PR (bloqueio de primeiro grau relatado em menos de 1% dos pacientes), fibrilação e *flutter* atrial, mas não alteração no intervalo QT, também foram relatadas^{2,5}. A medicação promove baixa incidência de alterações psiquiátricas e somente se observou psicose nos ensaios clínicos em 0,3% dos pacientes³.

Precauções

É recomendada precaução quando da sua administração a pacientes com alterações cardíacas, como alterações de condução, bloqueio atrioventricular de segundo grau, pacientes em uso de fármacos que possam prolongar o intervalo PR, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio², bem como a pacientes com tentativa ou ideação suicida.

Referências bibliográficas

1. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, et al. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Reviews*. 2007;13:21-42.
2. Asconape J. Epilepsy new drug targets and neurostimulation. *Neurol Clin*. 2013;3:785-98.
3. Halford JJ, Lapointe M. Clinical perspectives on lacosamide. *Epilepsy Curr*. 2009;9:1-9.
4. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum*. (Minneapolis, Minn) 2013;19(3):643-55.
5. Curia G, Biagini G, Perucca E, et al. Lacosamide a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs*. 2009;2(7):555-68.
6. Buck ML, Goodkin HP. Lacosamide for the treatment of seizures in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(3):211-9.
7. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007;48:1308-17.
8. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide. Pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1041-54.
9. Gavatha M, Ionnou I, Papavasiliou AS. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):691-3.
10. Guilhoto LM, Loddenkemper T, Gooty VD, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug resistance focal epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2011;44(6):414-9.
11. Albers JM, Moddel G, Dittrich R, et al. Intravenous lacosamide. An effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2011;20:428-30.
12. Hofler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(3):393-404.
13. Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011;123:142-6.
14. Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, et al. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. *Seizure*. 2011;20:586-8.
15. Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2008;49(3):418-24.

Levetiracetam

Perfil farmacocinético próximo ao ideal em um fármaco de amplo espectro

Loreto Ríos-Pohl

Professora Adjunta da Universidad de Chile. Chefe do Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Avanzado Clínica Las Condes. Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Levetiracetam (LEV) é um fármaco antiepiléptico (FAE) que foi licenciado para uso clínico em 2000, cujas principais características são amplo espectro de ação, eficácia elevada, muito pouca interação com outros fármacos e efeitos adversos raros e reversíveis, motivos pelos quais tem sido considerado muito seguro, sendo apontado como o medicamento que provavelmente mais contribuiu para o tratamento da epilepsia na atualidade, de forma semelhante ao que aconteceu na década de 1960 com carbamazepina (CBZ) e ácido valproico¹. Diferentemente de outros FAEs, LEV não é eficaz em modelos animais agudos de epilepsia, como o modelo do eletrochoque máximo e do pentilenotetrazol, tradicionalmente utilizados para selecionar novos FAEs. Tais características sugerem que seja um fármaco com mecanismo de ação distinto, diferente de seus congêneres. No entanto, é eficaz em modelos crônicos de epilepsia, como modelos genéticos de epilepsia e abrasamento (*kindling*), nos quais exerce efeito dessincronizador de redes neurais e papel neuroprotetor².

Farmacologia

LEV é um dos “novos” FAEs cujos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos o aproximam do medicamento antiepiléptico ideal³. Suas

vantagens mais importantes incluem farmacocinética próxima da ideal, mecanismo de ação diferente do de outros FAEs, interação mínima com outros medicamentos, início de ação rápido, amplo espectro de ação, possibilidade de uso em todas as idades, efeitos adversos mínimos e facilmente gerenciáveis.

Também quimicamente, LEV não se relaciona a outros antiepilépticos. Quimicamente é um S-enantiômero de etiracetam, estruturalmente semelhante ao piracetam, considerado o protótipo de fármacos pirrolidínicos nootrópicos, ou seja, estimulantes da memória e de funções cognitivas, com potencial neuroprotetor. Sua fórmula molecular é C₈H₁₄N₂O₂ e seu peso molecular, 170,21, sendo altamente solúvel em água (Figura 1).

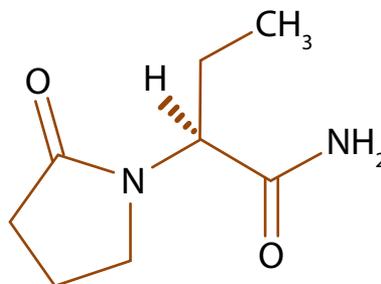


Figura 1. Levetiracetam. É a fórmula levógira do (-)-S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamido. Daí o nome da molécula, levetiracetam.

Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente esclarecido, sabe-se que:

- afeta os níveis de Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes de Ca^{2+} , e reduz a liberação de N-tipo Ca^{2+} das reservas intraneuronais;
- inverte parcialmente as reduções nas correntes de GABA e glicina induzidas por β -carbólinas e zinco;
- se associa à proteína 2A da vesícula sináptica (*synaptic vesicle 2 A- SV2A*), envolvida na fusão das vesículas e excitose dos neurotransmissores^{4,5}. Tal fato provocaria uma perturbação funcional, reduzindo a fusão de vesículas sinápticas à membrana, com diminuição da liberação de neurotransmissores na junção sináptica e consequente efeito antiepiléptico. Esse é o mecanismo de ação de maior importância e que diferencia LEV dos demais FAEs (Figura 2).

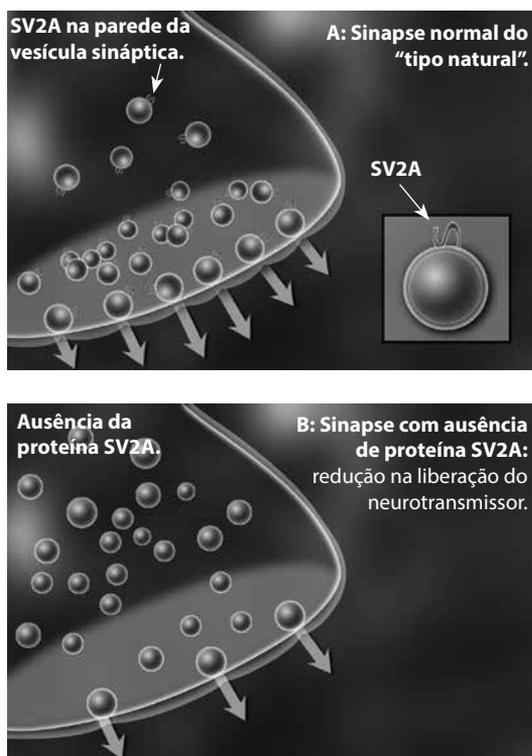


Figura 2. O principal mecanismo de ação do levetiracetam é reduzir a liberação de neurotransmissores por sua ligação à proteína 2A das vesículas sinápticas.

Farmacocinética

LEV apresenta biodisponibilidade elevada por via oral (VO) igual ou superior a 95%, sendo rapidamente absorvido. Sua absorção não é afetada por alimentos, alcançando concentração máxima uma hora após a ingestão. Sua cinética é linear, não exigindo controles de níveis plasmáticos e seu volume de distribuição é de 0,5 a 0,7 l/kg. LEV não apresenta ligação a proteínas plasmáticas. Seu metabolismo é mínimo e a excreção, predominante renal, ocorrendo sob forma ativa (66%) e em proporção aproximada de 30%, sob a forma de seu metabólito hidrolisado por uma estearase sanguínea do tipo B. Seu metabolismo não exerce efeito algum sobre o complexo enzimático microsossomal hepático, epóxido-hidrolases e isoenzimas uridina-glicuronil transferases, sistemas envolvidos na metabolização da maioria dos FAEs. Embora sua meia-vida seja curta (seis a oito horas), sua ação é mais prolongada, o que permite a administração a cada 12 horas³.

Interação com outros fármacos antiepilépticos

Estudos *in vitro* não evidenciaram interação de LEV com outros FAEs. No entanto, vários estudos em pacientes tratados com várias associações têm mostrado que estas promovem alterações na depuração de LEV. Embora a magnitude dessas interações seja relativamente modesta, esse fato pode ser importante para alguns pacientes.

Fármacos antiepilépticos indutores enzimáticos

Vários estudos têm mostrado que FAEs indutores enzimáticos [CBZ, fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), primidona (PRM)] promovem aumento na depuração de LEV (~ 30%), com consequente diminuição de sua meia-vida. Esse aumento na eliminação não é explicado somente

pelo aumento da depuração renal, mas também é provável que ocorra alteração em seu nível de inativação sanguínea. Concentrações médias de LEV diminuíram em 39% com a associação de CBZ e PHT e 12% com PB, sugerindo que o efeito desse último FAE seja provavelmente menor que o dos dois primeiros^{6,7}.

Outros fármacos antiepiléticos

Lamotrigina (LTG), oxcarbazepina (OXC) e metossuximida também elevam a depuração de LEV em porcentagens variáveis. Destes, LTG exercia menor efeito (~ 14%). No caso da associação com ácido valproico, as concentrações de LEV se elevariam em até 66%, o que sugere efeito inibitório desse fármaco sobre seu metabolismo⁶. Por outro lado, LEV não afeta o metabolismo de outros FAEs ou de medicamentos não antiepiléticos.

Farmacocinética em grupos especiais

População pediátrica

Digno de nota é o fato de que a depuração de LEV em crianças menores de 12 anos é 30% a 40% maior que em adultos, o que diminui sua meia-vida para 5,3 horas. Assim, deve-se aumentar sua dosagem em relação a mg/kg/peso em crianças⁸.

Gestação

A depuração de LEV durante a gravidez aumenta, o que pode diminuir sua concentração sérica em até 40%. Embora o mecanismo exato dessa redução não esteja completamente esclarecido, presume-se que seja secundária ao aumento do fluxo sanguíneo renal e, ainda, provavelmente, também ao incremento da hidrólise do fármaco em nível sanguíneo. Suas concentrações séricas retornam aos níveis basais usuais na primeira semana após o parto. Embora excretado no leite materno, não há evidências de que promova efeitos clinicamente relevantes ao recém-nascido⁹.

Interações farmacodinâmicas

Há poucos relatos a respeito deste tipo de interação. No entanto, deve-se notar que foi relatada exacerbação de efeitos tóxicos de CBZ e topiramato (TPM) sem quaisquer alterações em seus níveis plasmáticos¹⁰.

Indicações

Indicações autorizadas para uso de levetiracetam

EMA (European Medicines Agency):

Monoterapia

- Crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com 16 anos ou mais.

Terapia adjunta

- Crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de um mês.
- Crises mioclônicas em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais.
- Crises primariamente tônico-clônicas generalizadas (TCGs) em adultos e adolescentes acima de 12 anos com epilepsias generalizadas idiopáticas.

FDA (Food and Drug Administration)

Terapia adjunta

- Crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com quatro anos ou mais.
- Crises mioclônicas e TCGs em adultos e adolescentes com 12 anos ou mais.
- Uso intravenoso em pacientes com mais de 16 anos (mas não em estado de mal epilético).
- Crises TCGs primárias em adultos e adolescentes, acima de seis anos, com epilepsias generalizadas idiopáticas.

Doses e administração

LEV (Keppra[®]) é apresentado em comprimidos de 250, 500, 750 e 1000 mg para administração em duas tomadas diárias, xarope com 100 mg/ml e ampolas para administração intravenosa com 500 mg/5 mg. A formulação de liberação estendida (levetiracetam XR) 250 mg e 500 mg pode ser administrada em uma dose diária.

Por sua cinética linear, a monitoração de níveis plasmáticos não se torna necessária, com exceção durante a gestação e em pacientes com insuficiência renal. A faixa terapêutica é de 6 a 20 mg/l (35 a 120 umol/l).

No tratamento com LEV, deve-se considerar a velocidade da titulação e, embora apresente a vantagem de poder ser administrado em doses-carga em casos de emergência ou de frequência elevada de crises, a titulação lenta diminui o risco de efeitos adversos (Tabelas 1 e 2)¹⁰.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos de LEV são considerados mínimos e facilmente manejáveis (Tabela 3).

Efeitos adversos psiquiátricos

Relatados frequentemente pela família, mas não pelos pacientes, cerca de 50% dos casos são referidos nas primeiras quatro semanas após o início da terapêutica. Esses efeitos são reversíveis em uma a duas semanas com a descontinuação do fármaco.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios comportamentais, figuram história pessoal e/ou familiar de distúrbios comportamentais e psiquiátricos, retardo mental e doses elevadas de LEV (níveis plasmáticos superiores a 25 mg/l). Outro fator de risco, ainda não bem esclarecido e pouco descrito, é o histórico de crises febris.

Tabela 1. Doses de titulação de levetiracetam, velocidade de incrementos e manutenção

	Adultos	Crianças com menos de 12 anos (menos de 30 kg)	Crianças com mais de 12 anos (30 a 50 kg)
Início	500 mg, duas vezes ao dia*	5 a 10 mg/kg, duas vezes ao dia	250 mg, duas vezes ao dia
Incrementos	500 mg por semana	10 mg/kg cada cinco a sete dias	500 mg, cada duas semanas
Doses máximas de manutenção	3.000 mg	40 a 60 mg/kg/dia (máximo: 3.000 mg)**	1.500 a 3.000 mg (máximo: 60 mg/kg)

*1.000 mg pode ser uma dose suficiente para controlar as crises.

**Pela maior depuração em crianças, a dose de manutenção deve ser 20% a 30% maior que em adultos.

Tabela 2. Doses de levetiracetam em pacientes com insuficiência renal

Insuficiência renal (depuração de creatinina ml/min/1,73 m ²)	Leve (50-79)	Moderada (30-49)	Severa (menos de 30)	Paciente com insuficiência renal terminal e/ou diálise
Doses	500 a 1.000 mg, duas vezes ao dia	250 a 750 mg, duas vezes ao dia	250 a 500 mg, duas vezes ao dia	500 a 1.000 mg, uma vez ao dia*

*Deve-se iniciar com dose de 750 mg no primeiro dia, em bolo e recomendar uma dose extra de 250 a 500 mg depois de cada diálise.

Tabela 3. Efeitos adversos do levetiracetam segundo os critérios do Conselho de Organizações Internacionais das Ciências Médicas (1995)

Muito frequentes* (10%)	Sonolência	Astenia	Fadiga
Frequentes (1% a 10%)	Transtornos de conduta		
	Depressão, nervosismo 3,8%	Irritabilidade, hostilidade 2,3%	Ansiedade 1,8%
Infrequentes (0,1% a 1%)	Sintomas psicóticos		
Raros (0,1% a 0,01%)	Rash		

*Dependente da dose, transitório.

Sugestões visando à redução de riscos de efeitos adversos psiquiátricos

- Titulação lenta (chegar à dose de manutenção após quatro a oito semanas).
- Suplementação de piridoxina; 100 a 200 mg/dia (6 mg/kg/dia)¹¹.
- Comedicação com LTG parece exercer efeito protetor.
- Não se deve considerar LEV como FAE de primeira escolha para pacientes com antecedentes psiquiátricos.

Recomendações de manejo de efeitos adversos gerais

- Se surgirem efeitos adversos, deve-se reduzir as doses dos FAEs associados.
- Se persistentes, deve-se reduzir a dose de LEV.
- Se não desaparecerem ou forem considerados intoleráveis, deve-se suspender o fármaco.
- Em caso de controle de crises, deve-se tentar reutilizar LEV, dessa vez com titulação muito lenta, associando FAEs que visem a minorar os efeitos adversos, especialmente mentais.

Outros efeitos adversos menos conhecidos

Efeito paradoxal

Efeito paradoxal de agravamento das crises ou de surgimento de outros tipos de crises é verificado com o uso de todos os FAEs. A descrição desse efeito adverso é anedótica e seu mecanismo fisiopatogênico é desconhecido, provavelmente relacionado com as propriedades farmacodinâmicas do fármaco.

FAEs com maior risco de efeito paradoxal são os que apresentam apenas um ou dois mecanismos de ação (espectro estreito) em contraposição com aqueles que apresentam mecanismos de ação múltiplos (espectro amplo), os quais cursariam com menor probabilidade de apresentar esse tipo

de efeito adverso¹². LEV é um FAE de amplo espectro e acredita-se que raras vezes a refratariedade da epilepsia possa estar sendo produzida ou agravada por sua administração.

Fatores de risco para esse efeito são representados por retardo mental, dose inicial elevada (mais de 20 mg/kg/dia) ou, ainda, titulação rápida do fármaco. Em geral, manifesta-se nos primeiros dois meses. No entanto, pode ocorrer mais tardiamente e deve ser averiguado em pacientes com evidência inequívoca de aumento na refratariedade das crises ou deterioração progressiva do padrão eletroencefalográfico sem outra correlação clara a não ser o fato do acréscimo de LEV a outros FAEs previamente prescritos¹³.

Efeitos metabólicos

LEV não apresenta efeitos sobre a fertilidade, alterações de peso corporal, função tireoidea, níveis de vitaminas ou perfil lipídico.

No entanto, há resultados conflitantes sobre o efeito de LEV em monoterapia sobre a densidade mineral óssea. Um estudo em ratos mostrou que LEV em doses baixas, após três meses de uso, reduziu significativamente o marcador de formação óssea osteocalcina, mas estudos em pacientes refutaram esse dado^{14,15}.

Fatores positivos a considerar

Efeitos na cognição e qualidade de vida

Relatos de que LEV em uso crônico não promove efeitos cognitivos são cada vez mais frequentes. Como esperado, por se tratar de um derivado do piracetam, há estudos que mostraram melhora leve na atenção e memória, a qual não poderia ser explicada apenas pelo melhor controle de crises¹⁶.

Levetiracetam e sono

Distúrbios do sono são um efeito adverso comum de FAEs. Enquanto PB, PRM, CBZ, gabapen-

tina (GBP), vigabatrina (VGB) e zonisamida têm efeito sedativo e podem causar hipersonia, LTG e felbamato são fármacos que aumentam a vigília e podem causar insônia. Em um estudo com voluntários sem epilepsia, verificou-se que, em geral, o uso crônico de LEV facilita a consolidação do sono e não modifica os níveis de vigília, melhorando, assim, a qualidade do sono¹⁷. Uma revisão recente de seis artigos de LEV sobre a arquitetura do sono, usado tanto em mono como em politerapia, mostrou resultados diversos. Nessa revisão, a afirmação mais frequente é a redução do número de despertares após o início do sono e da porcentagem de sono REM¹⁸.

Facilidade de uso em combinação por ausência de interações

Embora a politerapia não seja recomendada no tratamento da epilepsia, muitas vezes doses pequenas de um segundo FAE podem ser mais benéficas que o incremento das doses de um FAE em monoterapia com eventual risco de toxicidade. A combinação de LEV e LTG é considerada benéfica para o controle de crises focais, assim como a associação de LEV a ácido valproico, para crises generalizadas.

Usos promissores (não autorizados) em situações especiais e síndromes específicas

Estado de mal epiléptico

LEV ainda não recebeu autorização das autoridades regulatórias para uso em estado de mal epiléptico. No entanto, suas características farmacocinéticas, como possibilidade de infusão rápida, absorção rápida por via oral, metabolização mínima com interações escassas, ausência de reações adversas graves, efeitos cardiovasculares e respiratórios mínimos e não agravamento de tipos de crises específicos, tornam-no atraente para uso amplo e de forma segura. Normalmente, utiliza-se dose-carga de 2.500 mg em cinco minutos em adultos, poden-

do chegar a 4.000 mg em 15 minutos, por via intravenosa. Em geral, a dose de manutenção é de 1.500 mg a cada 12 horas. Por sua cinética linear, não se preconiza controle de níveis plasmáticos. Embora sua faixa terapêutica sugerida seja de 6 a 25 mg/l, para o tratamento do estado de mal epiléptico é possível atingir 120 mg/l sem riscos significativos^{19,20}.

Neonatos

Apesar da evidência de que PB e PHT sejam eficazes em menos de 50% do total de crises em neonatos, continuam como FAEs de primeira linha para essa indicação. Um estudo multicêntrico realizado em unidades de tratamento intensivo neonatais mostrou que o tratamento com FAEs é iniciado em 94% dos recém-nascidos com crises, 82% dos quais com PB²¹. Outros estudos evidenciaram que PB, PHT e ácido valproico exercem efeito pró-apoptótico, o que acarretaria efeito negativo sobre o desenvolvimento cerebral, o qual, secundariamente, poderia ocasionar um efeito pró-epileptiforme.

TPM e LEV não apresentam efeito pró-apoptótico; ao contrário, foi descrito em animais que LEV exerceria efeito antiapoptótico. Hipoteticamente, esses FAEs seriam, por tais razões, mais adequados a essa faixa etária. No entanto, pelo fato de contar apenas com a via oral para sua administração e por seus conhecidos efeitos adversos sérios, TPM não é considerado um fármaco de eleição para tratar crises desse grupo de pacientes. Por sua vez, LEV é considerado um dos FAEs promissores para esse grupo vulnerável, que apresenta maior suscetibilidade a crises epiléticas em relação às outras faixas etárias²².

Para uso neonatal, as doses preconizadas ainda não estão perfeitamente estabelecidas. Para via intravenosa, recomenda-se a administração em bolo de 10 a 30 mg/kg, continuando com a dose de manutenção de 50 mg/kg/dia, fracionada a cada 12 horas. Como tanto a administração oral como a venosa são possíveis, deve-se manejar cuidadosamente os volumes de administração.

Alguns recomendam concentração de 20 mg/ml administrada em bolo em 15 minutos. Um estudo da depuração de LEV em 18 neonatos evidenciou um incremento médio de 0,7 ml/min/kg no dia 1 a 1,33 ml/min/kg no dia 7, com meia-vida de 18,3 horas no dia 1 e redução para 9,1 horas no dia 7, não tendo sido observados efeitos adversos²³.

Pacientes com doenças sistêmicas

Por suas características farmacocinéticas, LEV é considerado um dos FAEs de eleição para tratar crises em pacientes com doenças sistêmicas. As vantagens de LEV para tratar esse grupo incluem via de administração oral ou endovenosa permitindo rápida conversão 1:1 em caso de necessidade, ausência de indução enzimática, metabolização hepática nula, excreção importante como metabólito ativo, ausência de interação importante com outros fármacos, efeitos adversos muito escassos e reversíveis em nível hemodinâmico e de funções cognitivas superiores, tanto em doses terapêuticas como tóxicas.

Gestação e lactação

Na gestação, como previamente mencionado, o incremento na eliminação do fármaco resulta em redução importante de suas concentrações plasmáticas, atingindo níveis mais baixos no terceiro trimestre. Nessa época, seus níveis podem

mostrar redução de 40% a 50% em comparação aos valores anteriores à gravidez. Por essa razão, recomenda-se controle de níveis plasmáticos para esse grupo em particular, os quais retornam rapidamente aos valores basais após o parto⁹.

Efeitos teratogênicos

Embora ainda não existam evidências definitivas, dados preliminares parecem promissores para LEV, que teria baixo potencial teratogênico, tendo sido descrito risco para malformações fetais de 0% em monoterapia e de 2,7% em politerapia²⁴.

Também é importante mencionar que os estudos de desenvolvimento neurocognitivo em crianças expostas a LEV em monoterapia na vida intrauterina não mostraram diferenças significativas comparativamente ao grupo controle. Não há interação entre LEV e contraceptivos orais.

Epilepsias reflexas por estímulos visuais

Classificado no grupo de crises reflexas desencadeadas por estímulos luminosos, o termo epilepsias reflexas por estímulos visuais é preferível ao de síndromes epiléticas fotossensíveis, reservado para definir um grupo de síndromes com crises espontâneas nas quais a estimulação luminosa intermitente durante o eletroencefalograma promove resposta fotoparoxística (RFP) em graus variáveis²⁵ (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação das epilepsias reflexas por estímulos visuais²⁵

Epilepsias fotossensíveis	Epilepsia mioclônica juvenil Epilepsia ausência da infância Epilepsias focais criptogênicas ou sintomáticas Epilepsias com crises TCGs do despertar Epilepsias mioclônicas progressivas
Epilepsia fotogênica ou fotossensitiva pura	
Epilepsias provocadas por eliminação da fixação visual (<i>fixation-off sensitivity</i>)	Epilepsia focal occipital idiopática da infância Epilepsia ausência com mioclonias palpebrais
Epilepsias com crises desencadeadas pelo fechamento palpebral	Epilepsia ausência com mioclonias palpebrais/ síndrome de Jeavons
Epilepsias com crises induzidas por outros mecanismos visuais	Epilepsia escotossensíveis ou do escuro, causadas por eliminação completa da estimulação luminosa retiniana (exclui o fenômeno de <i>fixation-off sensitivity</i>)
Crises autoprovocadas	

Para esse grupo de condições tão diversas, a escolha do FAE depende de sua eficácia na fotosensibilidade, da etiologia e dos tipos de crises e, ainda, da síndrome epiléptica específica.

Ácido valproico, LEV, LTG e clonazepam exercem efeito sobre a fotossensibilidade, nessa ordem de eficácia decrescente²⁶. Ainda, brivacetam (UCB-34714), um FAE em desenvolvimento, utilizado como medicamento-órfão para tratar epilepsia mioclônica progressiva, mostrou ser altamente eficaz no controle das RFPs²⁷. A maioria dos outros FAEs, como CBZ, GBP, OXC, PHT, pregabalina, VGB, tiagabina, são contraindicados a esse grupo, seja por ineficácia, seja por agravamento desse tipo de crises.

Por sua absorção rápida, possibilidade de administração em dose-carga em doses terapêuticas com efeitos adversos mínimos e início de ação rápido, LEV é considerado um fármaco atraente para avaliação de sua eficácia e segurança em pacientes com epilepsia fotossensível durante a realização rotineira de eletroencefalograma (EEG).

Entre 2000 e 2012, realizou-se um estudo em que foram recrutados 21 pacientes com RFPs,

quatro homens e 17 mulheres, entre 5 e 18 anos, ainda não tratados por ocasião da realização do primeiro EEG, que mostravam RFP do tipo IV durante a estimulação fótica. Durante o procedimento, após aplicação do termo de consentimento informado ao paciente ou aos seus responsáveis, LEV foi administrado por via oral, na dose de 30 mg/kg/dose, com dose máxima de 1.500 mg. A RFP foi avaliada a cada 15 minutos durante 90 minutos.

Entre os 21 pacientes, 13 tinham epilepsia mioclônica juvenil e oito, outros tipos de epilepsias fotossensíveis: epilepsias focais (4), síndrome de Jeavons (1), epilepsia ausência (1) e não classificadas (2).

Treze pacientes (62%) apresentaram resposta positiva à dose-carga de LEV com desaparecimento da RFP e normalização do EEG. Desse grupo, dez pacientes tinham epilepsia mioclônica juvenil. Assim, 77% (10/13 pacientes) com essa síndrome epiléptica tiveram normalização do traçado eletroencefalográfico após dose-carga de LEV. A resposta teve início 30 minutos após a administração, com normalização completa em todos os respondedores aos 75 minutos (Figuras 3 e 4).

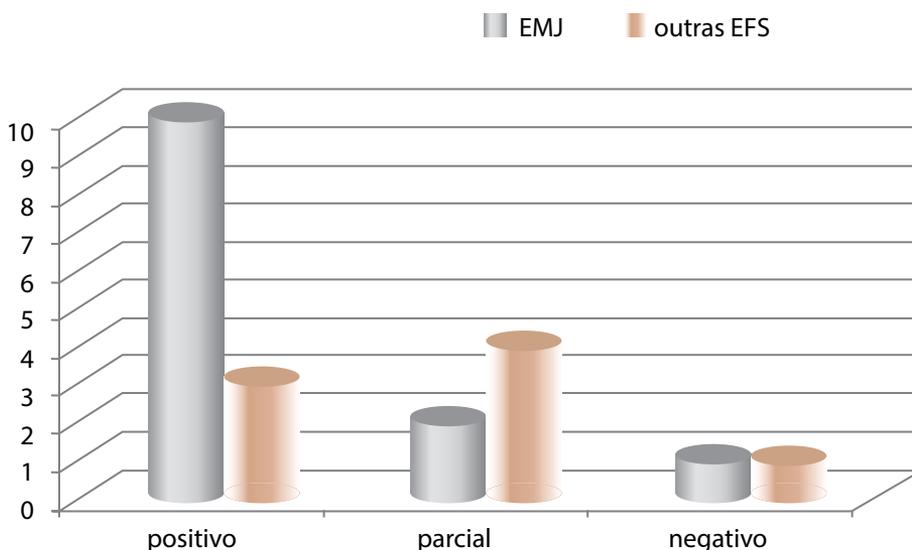


Figura 3. Tipos de resposta à dose-carga de levetiracetam sobre a resposta fotoparoxística.

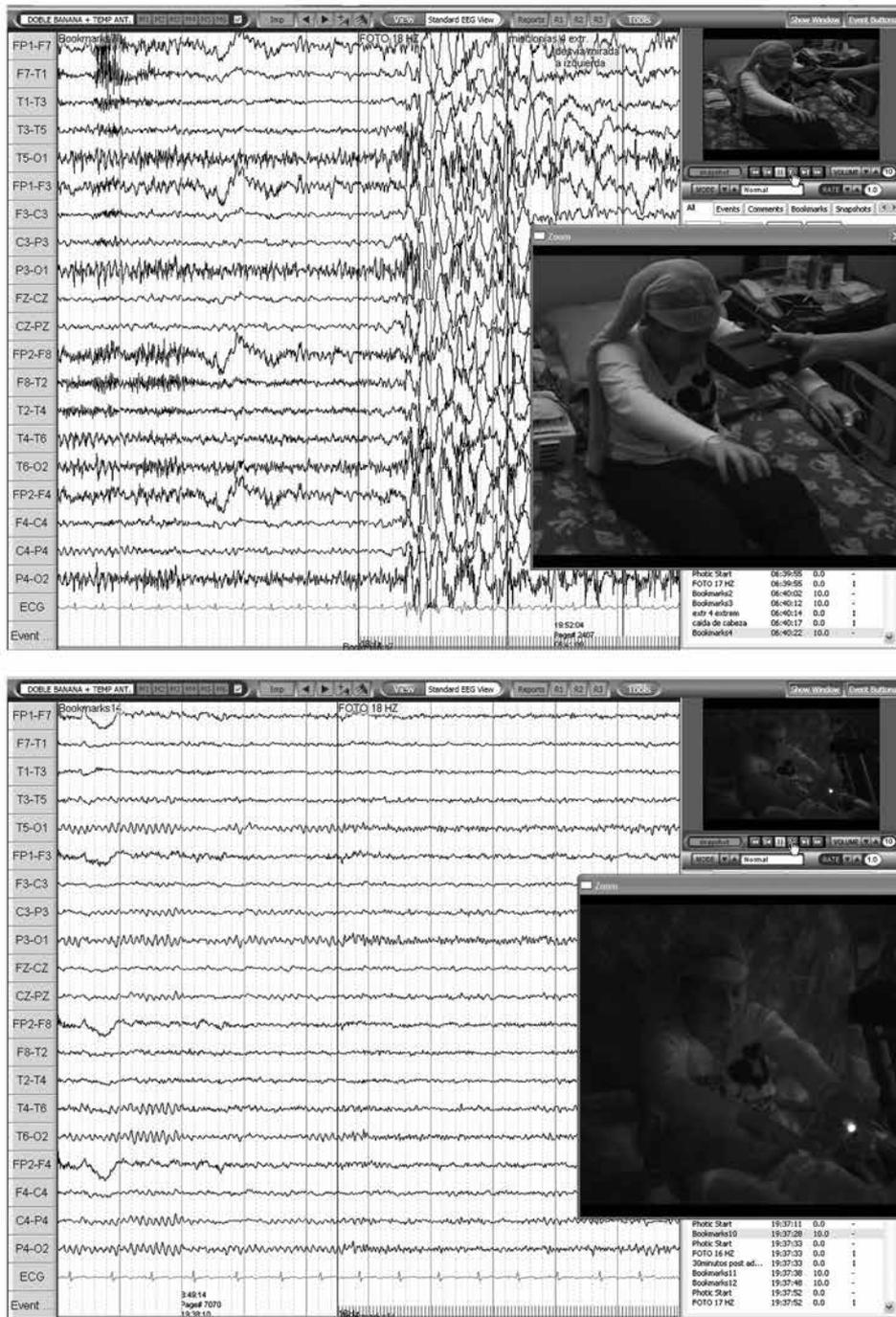


Figura 4. Desaparecimento da resposta fotoparoxística do tipo IV após dose-carga de levetiracetam em paciente com epilepsia mioclônica juvenil.

Digno de nota foi o fato de que todos os pacientes com epilepsia mioclônica juvenil eram mulheres. Todos os pacientes que responderam à administração aguda de LEV continuaram o tratamento com esse fármaco, estando sem crises até esta data²⁸. Embora o pequeno tamanho da casuística impossibilite conclusões definitivas, os resultados dessa série permitem sugerir que LEV, por suas características farmacocinéticas e baixo potencial teratogênico, poderia ser considerado um FAE de primeira escolha para tratar pacientes do sexo feminino com epilepsia mioclônica juvenil.

Atualmente, nosso laboratório oferece esse procedimento rotineiramente a todos os pacientes que apresentam fotossensibilidade, sendo aplicado após autorização do médico solicitante e assinatura de termo de consentimento informado pelo paciente. Essa conduta advém da nossa experiência de que uma dose única de LEV no primeiro EEG solicitado para o diagnóstico é uma excelente oportunidade para o início imediato de um tratamento seguro e eficaz, proporcionando possível solução rápida e positiva a partir do primeiro dia do diagnóstico, o que implica redução da ansiedade dos pais e satisfação dos pacientes.

Epilepsias autolimitadas da infância e seu espectro “não tão benigno”

Muitos estudos têm demonstrado que LEV tem efeito benéfico no tratamento de crianças com epilepsias autolimitadas da infância. LEV parece ser uma opção terapêutica para crianças com essas síndromes epiléticas por suas características de resposta rápida, poucos efeitos adversos em escolares saudáveis, particularmente na esfera cognitiva, ausência de risco de desenvolvimento de tolerância e eficácia elevada.

Há ainda estudos que mostram sua maior eficácia no espectro não tão benigno dessas síndro-

mes epiléticas, as quais, muitas vezes, configuram um aspecto encefalopático, como a epilepsia parcial benigna de evolução atípica, a síndrome de Landau- Kleffner e a síndrome de ponta-onda contínua durante o sono de ondas lentas.

Até este momento, terapias agressivas como o uso de corticosteroides e doses elevadas de benzodiazepínicos, a despeito dos efeitos adversos que acarretam, eram consideradas modalidades terapêuticas eficazes²⁹. Pelas características descritas anteriormente, LEV poderia ser considerado um FAE de primeira escolha nesses quadros, os quais deveriam ser tratados em caráter de emergência visando a interromper o declínio cognitivo.

Segundo a experiência da autora deste capítulo, sultiam, um FAE eficaz nas epilepsias autolimitadas da infância, teria maior efetividade que LEV³⁰, contudo não se encontra disponível nos países latino-americanos. Sugere-se que LEV em doses elevadas (60 a 80 mg/kg/dia) associado a clobazam administrado ao deitar poderia ser considerado terapia de primeira linha, permitindo avaliar a resposta em cerca de 15 dias, evitando perda de tempo antes de instituir tratamento com corticosteroides.

Considerações finais

LEV é um dos novos FAEs, tendo um dos melhores perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, aproximando-se do fármaco ideal. Entre suas vantagens, destacam-se ainda mecanismo de ação único, diferente dos demais, interação mínima com outros fármacos, início de ação rápido, amplo espectro, possibilidade de uso em todas as idades, efeitos adversos mínimos e facilmente manejáveis.

Na prática clínica em geral, especialmente entre clínicos não especializados, muitas vezes que trabalham em unidades em que o acesso a exames complementares não é possível, tais características tornam LEV um FAE muito útil.

Referências bibliográficas

1. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2. ed. London: Springer-Verlag, 2007. p. 209-11.
2. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, et al. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug. Part I: preclinical data. *CNS Drug Rev.* 2007;13(1):43-56.
3. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000;85:77-85.
4. Xu T, Bajjalieh SM. SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles. *Nat Cell Biol.* 2001;3(8):691-8.
5. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9861-6.
6. Freitas-Lima P, Alexandre V Jr, Pereira LR, et al. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;94:117-20.
7. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentration of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit.* 2003;25:690-9.
8. Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia.* 2001;42(12):1574-9.
9. Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia.* 2007;48(6): 1111-6.
10. Panayiotopoulos CP. Atlas of epilepsies. London: Springer, 2010. p.1775-82.
11. Major P, Greenberg E, Khan A, et al. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav.* 2008;13:557-9.
12. Sazgar M, Bourgeois B. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005;33:227-34.
13. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia.* 2008;49(7):1174-9.
14. Nissen-Meyer LS, Svalheim S, Taubøll E, et al. Levetiracetam, phenytoin, and valproate act differently on rat bone mass, structure, and metabolism. *Epilepsia.* 2007;48(10):1850-60.
15. Koo DL, Joo EY, Kim D, et al. Effects of levetiracetam as monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;104 (1-2):134-9.
16. López-Góngora M, Martínez-Domeño A, García C, et al. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord.* 2008;10(4):297-305.
17. Bazil CW, Battista J, Basner R. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav.* 2005;7:539-42.
18. Jain SV, Glauser TA. Effect of epilepsy treatment on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2013 Dec 2.
19. Uges JW, Van Huizen MD, Enggelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia.* 2009;50: 415-21.
20. Gámez-Leyva G, Arístin JL, Fernández E, et al. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus. A retrospective case series. *CNS Drugs.* 2009;23 (11):983-7.
21. Bartha AI, Shen J, Katz KH, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol.* 2007;37:85-9.
22. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):1-7.
23. Sharpe CM, Capparelli EV, Mower A, et al. A seven-day study of pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res.* 2012;72(1):43-9.
24. Vajda FJ, Graham J, Roten A, et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci.* 2012;19(1):57-9.
25. Salas-Puig J, Parra J, Fernández-Torres J.L. Epilepsia fotogénica. *Rev Neurol.* 2000;30:81-90.
26. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005; 46(suppl. 9):S67-S72.
27. Von RP. Brivacetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics.* 2007;4:84-7.
28. Rios-Pohl L, Solari-Bardi F, Varela-Estrada X, et al. Single oral dose of levetiracetam as a fast, effective and safe treatment for photosensitive epilepsy in children. *Epilepsia.* 2011;52(suppl. 6):S722.

29. Von Stülpnagel C, Kluger G, Leiz S, et al. Levetiracetam and add-on therapy in different subgroups of “benign” idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav.* 2010;17:193-8.
30. Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(5):507-14.



Parte 5

A eficácia em algumas situações

18. Dietas cetogênicas e outras alternativas terapêuticas

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Dietas cetogênicas e outras alternativas terapêuticas

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Assistente Doutora de Neuropediatria da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Apesar dos enormes avanços no diagnóstico e tratamento da epilepsia em crianças e adultos e da introdução de novos fármacos antiepiléticos (FAEs), alguns pacientes ainda permanecem com crises epiléticas não controladas e têm opções limitadas para o tratamento crônico.

Se o paciente com epilepsia de difícil controle não é um candidato à ressecção cirúrgica, terapias alternativas devem ser consideradas.

Dietas cetogênicas

A dieta cetogênica (DC), rica em gorduras e escassa em carboidratos e em proteínas, é um tratamento não farmacológico, bem estabelecido e efetivo para crianças e adultos com epilepsia de difícil controle. A DC é rigidamente controlada e individualmente calculada, sendo realizada com diferentes protocolos em vários países, ocasionalmente com variações significantes em sua administração. Deve ser instituída de forma multidisciplinar, com a supervisão do médico e nutricionista.

A DC foi desenvolvida em 1921, com o objetivo de mimetizar no organismo as alterações bioquímicas associadas ao jejum, quando os corpos cetônicos se tornam o principal combustível para produzir energia no sistema nervoso central (SNC)¹. Nessa época, quando ainda poucos FAEs se encontravam disponíveis, 60% a 75% das crianças que

eram tratadas com DC apresentavam redução de mais de 50% das crises epiléticas, 30% a 40% apresentavam redução de mais de 90% e 20% a 30% não apresentavam nenhum benefício no controle das crises². Em 1938, quando a eficácia clínica da difenil-hidantoína foi descrita, os estudos foram direcionados para o desenvolvimento de novos FAEs e a DC foi se tornando progressivamente menos utilizada, cada vez mais menos nutricionistas eram treinadas em sua implantação, rigor e no ajuste fino dessa modalidade terapêutica, o que levou a acreditar que a DC era inefetiva e intolerável³. Comparada com a perspectiva de novos FAEs, a dieta foi considerada relativamente difícil, rígida e cara.

Na tentativa de torná-la mais palatável e menos rígida, na década de 1970 foi desenvolvida a DC com triglicérides de cadeia média (TCMs), que são mais cetogênicos, permitindo a inclusão de maior quantidade de carboidratos e proteínas na dieta, sendo absorvidos de forma mais eficiente e transportados diretamente do sistema digestivo para o fígado através do sistema porta. Entretanto, crianças em dieta com TCM frequentemente apresentam náusea, diarreia e aumento de gases intestinais. Apesar do incremento da cetose e possível redução das crises epiléticas, esses efeitos adversos são inaceitáveis e levam a família a desistir do tratamento. Neal et al.⁴ sugeriram uma dieta com menor quantidade de TCMs e, conseqüentemente, menos efeitos adversos (Figura 1).

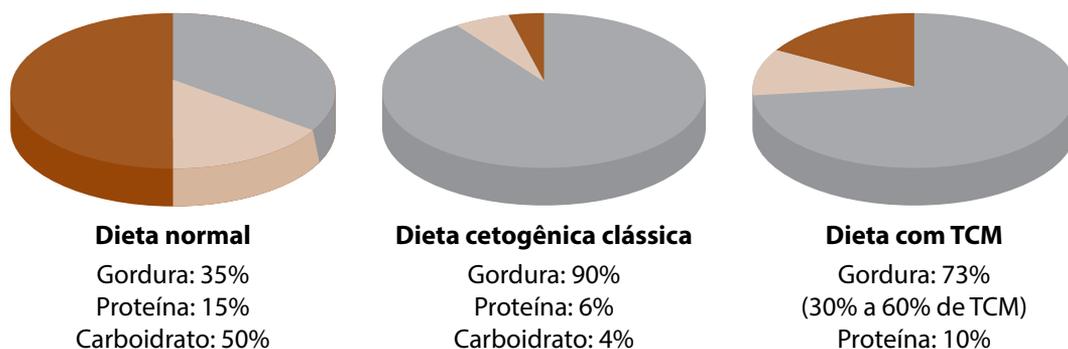


Figura 1. Composições das dietas normal, cetogênica clássica e com triglicérides de cadeia média.

Muitas vezes a dificuldade de implantar a dieta parte dos próprios médicos que acreditam, de forma equivocada, que os familiares e a criança não são fortes e dedicados o suficiente para aderirem a ela. Medicamentos e promessas de novas medicações mais efetivas também desestimulam o uso da DC.

Desde 1994, com a divulgação da DC pela mídia e o financiamento de centros de treinamento na implantação da DC pela Charlie Foundation to Cure Pediatric Epilepsy (Santa Monica, Califórnia) nos Estados Unidos, reacendeu o interesse clínico pelo uso de DC, tendo sido publicado um grande número de artigos que mostram seus benefícios, os tipos de crise que apresentam resposta ou não, seus efeitos adversos e sua evolução.

Em 1998, com o apoio dessa fundação, realizou-se um estudo multicêntrico em que foram incluídas 51 crianças que apresentavam, em média, 230 crises por mês antes de iniciar a dieta. Cerca de metade (47%) delas permaneceu na dieta durante um ano, dentre as quais 43% apresentaram mais de 90% de controle de crises, tornando-se livres ou quase livres de crises, 39% tiveram de 50% a 90% de suas crises controladas e 17%, menos de 50% de controle das crises. Estas permaneceram na dieta ou porque as crises estavam menos frequentes e severas ou porque estavam recebendo

menos medicação. Os efeitos adversos atribuídos à DC foram letargia, desidratação grave ou acidose, alteração de comportamento, aumento de infecções, constipação e vômitos. Os motivos para descontinuar a DC foram intolerabilidade, dificuldade de manter a dieta restritiva e controle insuficiente das crises. Este estudo não foi randomizado ou controlado, podendo-se considerar o efeito placebo. Os autores acreditam que 40% de crianças com crises epiléticas de difícil controle com mais de 50% de redução na frequência após um ano de DC, é pouco provável que seja por efeito placebo⁵.

Nesse mesmo ano, o grupo de DC do Johns Hopkins, em Baltimore, publicou um estudo realizado com 150 crianças entre um e 16 anos de idade, as quais apresentaram, em média, 410 crises epiléticas ao mês. Após um ano de DC, observou-se que 27% das 150 crianças apresentaram mais de 90% de redução na frequência das crises, 7% ficaram livres de crises e 50% apresentaram mais de 50% de redução. As crianças que se mantiveram na DC pelo período de um ano foram as que apresentaram mais 50% de redução na frequência das crises. Aquelas que apresentaram menos de 50% de redução consideraram a dieta difícil de ser seguida e a abandonaram. Também se observou que as crianças que obtêm sucesso

com DC apresentam logo nos primeiros três meses redução superior a 50% na frequência das crises, que pode vir a melhorar progressivamente. Se essa redução não for observada, é pouco provável que venha a ocorrer nos meses subsequentes⁶. Acompanhando a evolução dessas crianças durante o período de três a seis anos após iniciar a DC, 13% dessas 150 crianças estavam livres de crises e 10% apresentavam crises epiléticas infrequentes. Na maioria delas, foi possível descontinuar o FAE⁷.

A dificuldade para realizar estudos controlados com DC são claras. Neal et al.⁴ acompanharam 103 crianças que não haviam apresentado resposta a pelo menos dois FAEs e apresentavam pelo menos sete crises epiléticas por semana. Elas foram randomizadas em dois grupos: o primeiro iniciou a DC de imediato e o segundo, após três meses, com a medicação em dose estável. Após três meses, o grupo em tratamento com DC apresentou redução de 75% na frequência de crises em relação ao grupo controle; 38% apresentaram decréscimo de mais de 50% e 7%, mais de 90% de redução.

O estado de conhecimento do mecanismo de ação da DC é similar ao de outras medicações antiepiléticas, em que várias ações farmacológicas são descritas, porém persiste o desafio de se criar uma relação causa-efeito definitiva entre o mecanismo de ação específico e a ação antiepilética. Assim que a DC é iniciada, com a produção de corpos cetônicos (acetona, acetoacetato e hidroxibutirato), estes se tornam disponíveis na circulação e atravessam a barreira hematoencefálica e entram no SNC, onde atuam no início, na propagação e no término da crise epilética. Não se sabe ainda se um ou mais desses corpos cetônicos é(são) responsável(is) pelo controle das crises ou se é(são) indicador(es) da presença de outros fatores ou alterações metabólicas que ainda não foram identificadas. A figura 2 representa os mecanismos atualmente propostos para a DC.

Ao reconhecer a insuficiência de estudos com nível de evidência classe I para implantar DC e seguir esses pacientes, a Charlie Foundation reuniu um comitê internacional de neurologistas e nutricionistas com experiência nesse tipo de dieta, em dezembro de 2006, durante o congresso da American Epilepsy Society, para realizar um consenso, uma primeira iniciativa internacional para padronizar a DC. Esse consenso foi publicado em 2009, sendo importante sua divulgação para aqueles que se interessam por essa modalidade terapêutica⁸.

Independentemente da idade, do tipo de crise ou da etiologia, a DC ocasiona redução superior a 90% das crises epiléticas em um terço dos pacientes⁹. Em relação à seleção dos pacientes, o consenso concluiu que a DC deve ser oferecida a crianças após a ausência de resposta a dois ou três FAEs, independentemente da idade ou do sexo e, principalmente, nas epilepsias generalizadas sintomáticas, em razão de sua eficácia e da pouca chance de controlar a crise com novos FAEs. DC é o tratamento de escolha para síndrome de De Vivo – deficiência do transportador de glicose tipo 1¹⁰ – e para a deficiência de piruvato desidrogenase¹¹, quando os corpos cetônicos contornam o defeito metabólico, sendo fonte de energia para o cérebro. Em algumas condições específicas, a DC pode ainda ser usada de forma mais precoce, como na síndrome de Dravet, em espasmos infantis, epilepsia mioclônico-astática e esclerose tuberosa. Em crianças candidatas à cirurgia de epilepsia, seu benefício é limitado. DC é contraindicada em algumas condições específicas (Tabela 1). Antes de instituir essa dieta, principalmente em pacientes com sintomas clínicos de atraso de desenvolvimento, cardiomiopatia, hipotonia, intolerância a exercícios, mioglobulinúria e fadigabilidade, devem ser excluídos os erros inatos do metabolismo, os quais podem ocasionar crises catabólicas, como deficiência dos transportadores de ácidos graxos, defeitos da betaoxidação e outras doenças mitocondriais.

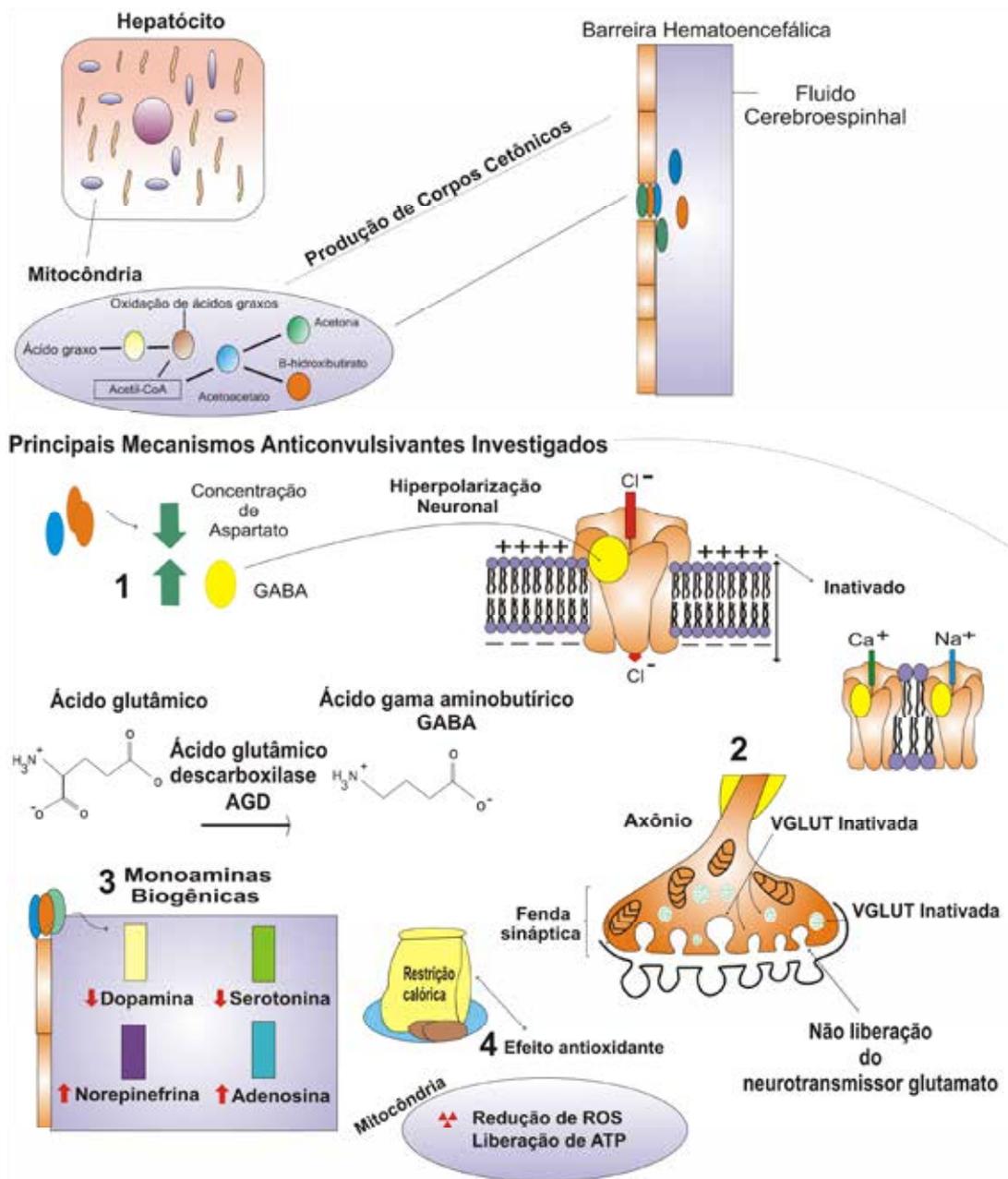


Figura 2. Produção de corpos cetônicos e mecanismos de ação propostos para a dieta cetogênica: 1 - Neurotransmissor inibitório GABA (hiperpolarização neuronal e canais de membrana); 2 - Inativação da VGLUT (vesícula transportadora de glutamato) e inibição do neurotransmissor excitatório glutamato; 3 - Mudança na concentração de monoaminas biogênicas, 4 - Mecanismo Antioxidante: Redução de ROS (espécies reativas de oxigênio). Elaborada pela nutricionista Patrícia Azevedo de Lima.

Tabela 1. Contraindicações específicas para dietas cetogênicas

Deficiência primária de carnitina
Deficiência de carnitina palmitoiltransferase I e II
Deficiência de carnitina translocase
Porfirias
Defeitos da betaoxidação dos ácidos graxos
Deficiência de piruvato carboxilase

Antes de iniciar a DC, é necessário avaliar o paciente para identificar o tipo de crise epiléptica, descartar doenças metabólicas que contraindiquem essa dieta e fatores de complicação, como cálculos renais, dislipidemia, doença hepática, desnutrição, refluxo gastroesofágico, constipação, baixa aceitação alimentar, cardiomiopatia e acidose metabólica crônica. É muito importante discutir com os pais, familiares e cuidadores se compreenderam a importância de estarem envolvidos na administração da DC e aderirem ao tratamento, a necessidade de evitar carboidratos, da suplementação de vitaminas e minerais, o reconhecimento dos efeitos adversos e como lidar com eles.

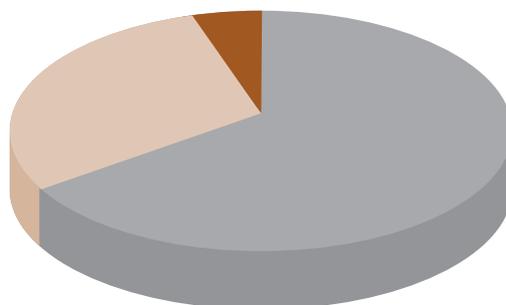
A DC clássica é o tratamento mais tradicional. Em alguns casos, pode-se dar preferência à dieta com TCM, dieta modificada de Atkins (DMA) ou dieta com baixos índices glicêmicos.

A DC clássica é calculada a partir da relação de proporção de gramas de gordura por gramas de carboidrato e proteína. A relação mais frequente é de 4 g de gordura para 1 g de proteína e carboidrato, conhecida como dieta 4:1. Isso significa que 90% da energia se origina da gordura e 10%, da associação de proteína e carboidrato.

As calorias são tipicamente restritas a 80% a 90% da recomendação diária para a idade. A restrição hídrica de 90% se baseia no uso histórico da dieta mais do que em evidências científicas. Vários centros não adotam mais a restrição hídrica em crianças durante a DC.

Na dieta tradicional com TCM, 60% da energia provém de TCM. O desconforto gastrointestinal é frequente, assim como cólica abdominal, diarreia e vômitos. Por essa razão, foi desenvolvida a dieta com TCM modificada, na qual 30% da energia provém do TCM e 30%, dos triglicérides de cadeia longa. Na prática, o uso de TCM entre 40% e 50% parece ser o melhor nível de equilíbrio entre a tolerabilidade gástrica e a cetose adequada.

A DMA é semelhante à DC em sua composição, na relação 1:1. O consumo inicial de carboidratos é de aproximadamente 10 g ao dia, aumentando para 15 a 20 g ao dia, após um a três meses. Não existe limitação ao consumo de proteínas, líquidos e calorias, tornando mais fácil o planejamento das refeições (Figura 3).

**Dieta modificada de Atkins**

Gordura: 65%
Proteína: 30%
Carboidrato: 5%

Figura 3. Composição da Dieta modificada de Atkins.

A dieta com baixos índices glicêmicos (DBIG) permite a ingestão de uma quantidade de carboidratos diários de 40 a 60 g/dia, porém controla o tipo de carboidrato, sendo utilizados aqueles que produzem pouca alteração na glicose sanguínea (carboidratos com índice glicêmico inferior a 50), como os produtos integrais.

Essas últimas duas dietas são mais livres e não é necessário que os alimentos sejam pesados. Os níveis mais elevados de cetose são obtidos com a DC clássica (Figura 4).

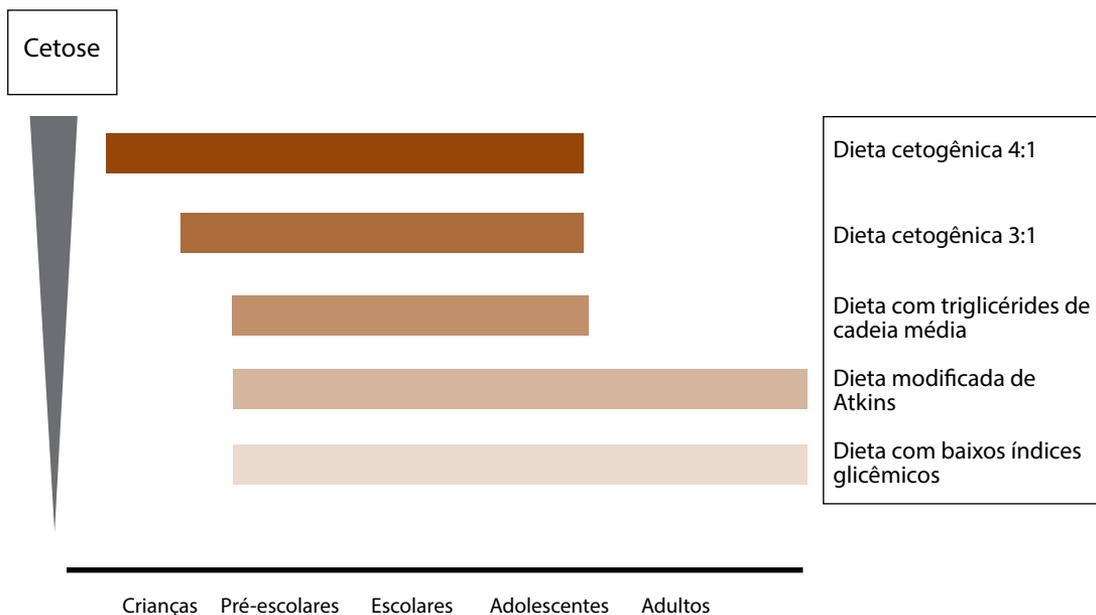


Figura 4. Relação entre cetose e dietas.

Estudos sugerem que as dietas modificadas apresentam eficácia semelhante à da DC clássica e são indicadas principalmente a adolescentes e adultos. A escolha do tipo de dieta deve se basear nas necessidades alimentares e nos hábitos de cada indivíduo, além de ser influenciada pela experiência dos profissionais envolvidos.

Iniciando a dieta

A forma de iniciar a dieta varia entre os diferentes centros. A forma tradicional é feita durante um período de jejum, que pode variar de 12 horas a 48 horas, e não deve durar mais de 72 horas. Pelo fato de o jejum poder ocasionar hipoglicemia, acidose, náusea, vômitos, desidratação, anorexia, letargia e um pequeno risco de aumento das crises, esses centros iniciam a DC com o paciente internado, supervisionando de perto esses efeitos e corrigindo-os se necessário. Também se aproveita esse período de internação para ensinar

aos pais e aos cuidadores como pesar, preparar e administrar a dieta e seus efeitos.

Após entrar em cetose, a DC é introduzida com aumento diário na quantidade de calorias, mantendo a proporção 4:1, ou com a quantidade total de calorias necessárias na proporção de 1:1, com aumentos diários na proporção 2:1, 3:1 e 4:1, permitindo adaptação progressiva.

O jejum não é necessário para que o organismo entre em cetose e os protocolos de início gradual oferecem o mesmo padrão de controle de crises em três meses, sendo os efeitos adversos relacionados a esse período menos frequentes e severos¹². A realização de jejum antes de iniciar a dieta é comparada a uma dose de carga de medicação endovenosa, permitindo que o organismo entre em cetose de forma mais rápida e a resposta seja também observada de forma mais rápida.

Em nosso programa de DC, no qual recebemos crianças encaminhadas de diferentes lugares

do país, realizamos inicialmente uma reunião com os pais e cuidadores, em que se discute e se explica a DC, tentando esclarecer dúvidas e verificar a capacidade de adesão ao tratamento. Em seguida, cada paciente é avaliado, sendo realizados história médica e exames físico e neurológico. Considerando-se o paciente candidato ao tratamento, são solicitados os exames necessários antes de iniciar a dieta (Tabela 2).

Tabela 2. Exames laboratoriais

Exames laboratoriais 0, 3, 6, 12 meses e a cada 6 meses
• Hemograma
• Ferritina e folato
• Eletrólitos
• Cálcio, fósforo e magnésio
• Ureia, creatinina e ácido úrico
• Perfil lipídico
• Glicemia, transaminase glutâmico-oxalacética, transaminase glutâmico-pirúvica
• Proteínas totais, albumina
• Vitaminas D e E, zinco
• Carnitinas total e livre
• Selênio
• Nível sérico de FAE
• Ultrassom renal

Introduzimos a DC ambulatorialmente, na proporção 2:1. Após uma semana de adaptação e familiarização com a dieta, alteramos para a proporção 3:1 e, após 15 dias, se necessário, para a proporção 4:1 (Tabela 3).

Tabela 3. Cronograma de tratamento

Primeira semana	Dieta 2:1
Segunda e terceira semanas	Dieta 3:1
Quarta semana em diante	Dieta 4:1 (dependendo da cetose)

Na maioria das vezes, a DC é introduzida a pacientes que não apresentaram resposta aos FAEs. Não existem relatos de interações farmacodinâmicas entre FAEs e a DC ou combinações de FAEs que

apresentem maior ou menor eficácia em relação ao controle de crises epiléticas, assim como alterações do nível sérico de FAEs pela DC. Sugerem-se efeitos sinérgicos quando se associa terapia não farmacológica de estimulação do nervo vago¹³.

A DC pode levar à acidose metabólica transitória e frequentemente assintomática. Em pacientes que fazem uso de medicações inibidoras da anidrase carbônica, como topiramato (TPM) e zonisamida (ZNS), a acidose metabólica pode se acentuar, principalmente logo após o início da DC¹⁴. É necessário que os níveis de bicarbonato sejam cuidadosamente monitorados, principalmente quando em uso associado dessas medicações, e que sejam suplementados quando o paciente estiver clinicamente sintomático (vômitos, letargia). É necessário monitorar os pacientes quanto à presença de cálculos renais e, se necessário, administrar citrato de potássio.

A descontinuação de FAEs é também um dos objetivos da DC e deve ser iniciada após a comprovação da eficácia da dieta. Deve-se ter atenção com a descontinuação do fenobarbital (PB) e benzodiazepínicos (BZDs) pela possibilidade de aumento de crises epiléticas.

A ingestão de carboidratos pode rapidamente reverter a cetose, ocasionando o reaparecimento da atividade epileptiforme. Os pacientes devem ser bem orientados quanto a essa possibilidade e estar atentos a tudo o que for oferecido a crianças em DC, tornando-se verdadeiros “caçadores de carboidratos”.

Na DC, é necessária a suplementação com vitaminas e minerais, com suplementos livres de carboidratos. A suplementação de carnitina pode ser necessária em pacientes mais jovens, com estado nutricional inadequado e uso concomitante de ácido valproico¹⁵.

Efeitos adversos podem ocorrer e devem ser monitorados. As anormalidades metabólicas incluem hiperuricemia (2% a 26%), hipocalcemia (2%), hipomagnesemia (5%), redução dos níveis

de aminoácidos e acidose (2% a 5%)¹⁶. Alguns pacientes podem apresentar alterações gastrointestinais, vômitos, diarreia, refluxo gastroesofágico e constipação, sendo tratados quando necessário. Hipercolesterolemia ocorre em 14% a 59% das crianças durante a DC¹⁷. Cálculos renais, compostos de ácido úrico (50%), oxalato de cálcio, fosfato de cálcio e mistos, ocorrem em 3% a 7% das crianças. Litotripsia raramente é necessária e não se deve descontinuar a dieta. O uso de citrato de potássio pode prevenir a formação de cálculos¹⁸.

Os dados em relação ao crescimento durante a DC não são conclusivos. Um estudo prospectivo com 237 crianças mostrou que crianças maiores crescem de forma adequada, enquanto crianças menores crescem de forma mais lenta¹⁹.

Após o início da dieta, os pacientes devem ser orientados a controlar a cetonúria por meio de fitas específicas (Figura 5) e acompanhados regularmente pelo médico e nutricionista, com controle da eficácia da DC, parâmetros de crescimento e exames laboratoriais.



Figura 5. Fita dosadora mostrando cetose adequada.

Complicações em longo prazo em pacientes com dieta há mais de dois anos não foram sistematicamente revisadas. Em um pequeno grupo, Groesbeck et al.²⁰ relataram maior risco de fratura óssea, cálculo renal e atraso de crescimento, não sendo relatada dislipidemia.

A descontinuação da DC é individualizada e a maioria dos centros a mantém durante três meses antes de considerar a descontinuação. A piora de crises epiléticas que persistem por mais alguns dias após o início da DC, da mesma forma que com FAEs, indica que a DC deve ser descontinuada de forma imediata.

Nos pacientes que apresentaram controle das crises epiléticas superior a 50%, a DC deve ser descontinuada após aproximadamente dois anos. Em pacientes nos quais o controle foi quase completo (mais de 90% de redução de crises) e os efeitos adversos são poucos, a dieta pode ser mantida por período prolongado²⁰. Indivíduos com deficiência de GLUT-1 e piruvato desidrogenase necessitam de DC durante toda a vida.

A descontinuação deve ser feita de forma gradual, em um período de dois a três meses, reduzindo gradativamente a proporção de 4:1 para 3:1, 2:1, aumentando as calorias, e assim que a cetose termina, os carboidratos são reintroduzidos. Em caso de emergência, principalmente quando os pacientes são admitidos em unidade de terapia intensiva, DC pode ser descontinuada abruptamente.

O sucesso da dieta depende principalmente dos pais e responsáveis, pois são eles que vão preparar, pesar e oferecer os alimentos no dia a dia. Assim, devem estar comprometidos com a dieta, ser organizados, disciplinados e, além de tudo, não deixar que a ansiedade atrapalhe o tratamento.

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

O hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) é um peptídeo formado por 39 aminoácidos na sua forma natural e 24 aminoácidos na sua forma sintética. ACTH não é um FAE-padrão e deve ser usado em um grupo restrito de encefalopatias epiléticas graves.

Fórmula empírica: $C_{207}H_{308}O_{58}N_{56}S_2AcOH, 32H_2O$.

ACTH é usado como indicação primária para tratar espasmos infantis, a síndrome de West. Possui um efeito tudo ou nada e 70% a 75% das

crianças apresentam controle total das crises, porém as recaídas são relativamente frequentes²¹. Em crianças que não respondem a ACTH ou recaem após o tratamento, outras medicações devem ser consideradas, como vigabatrina, ácido valproico, TPM, ZNS, levetiracetam, BZDs, DC ou vitamina B6.

Outras encefalopatias epilépticas, como síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclônica-astática, síndrome de Ohtahara, encefalite de Rasmussen e síndrome de Dravet, podem se beneficiar com o uso de ACTH²².

Mecanismo de ação

ACTH estimula a secreção de cortisol na glândula adrenal, sendo efetivo mesmo em pacientes com supressão da adrenal. Seu efeito no SNC e na epilepsia parece ser independente da secreção de esteroides.

Suprime a expressão do hormônio liberador de corticotrofina, um neuropeptídeo pró-convulsivo que pode ter a expressão aumentada em pacientes com espasmos infantis.

Perfil de eficácia

O objetivo do tratamento é eliminar espasmos e suprimir o padrão de hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG). A resposta é frequentemente observada nos primeiros dias de tratamento. Em recaídas após descontinuação do ACTH, um novo ciclo de tratamento pode ser efetivo²³.

Absorção e distribuição

O ACTH é inativado no trato gastrointestinal. Deve ser administrado por via intramuscular.

Metabolismo

Apesar de as vias metabólicas não serem conhecidas, ACTH circulante provavelmente é quebrado na ligação 16-17 lisina-arginina pelo sistema plasma-plasminogênio.

Eliminação

Os valores de meia-vida considerados são em torno de 15 minutos.

Interações farmacocinéticas

Até o presente momento, não foram descritas interações medicamentosas entre ACTH e FAEs ou outras medicações.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos de ACTH são os mesmos dos esteroides e relacionam-se à estimulação da secreção de cortisol pela glândula adrenal. Devem ser discutidos com os pais antes do início do tratamento. Recomenda-se que o início do tratamento seja realizado durante a internação hospitalar por três razões principais: é importante que se realizem exames clínico e laboratorial antes de iniciar o tratamento, para observar efeitos adversos e treinar familiares e cuidadores para a aplicação intramuscular.

Efeitos adversos comuns

Irritabilidade, por vezes severa, fâscies cushingoide, hipertensão arterial, hiperglicemia, glicosúria e alterações de eletrólitos.

Efeitos adversos severos

Imunossupressão e alteração da função de leucócitos polimorfonucleares, pneumonia, sepse e insuficiência cardíaca congestiva.

Efeitos adversos raros

Atrofia cerebral, úlcera péptica, cardiomiopatia hipertrófica subaórtica (geralmente reversível após seis meses de descontinuação do ACTH), catarata, glaucoma e exacerbação das crises.

ACTH é contraindicado na presença de infecção bacteriana ou viral, como tuberculose, varicela ou citomegalovírus, e a pacientes portadores de

cardiomiopatia hipertrófica idiopática. Na maioria das vezes, hipertensão arterial necessita de tratamento, inicialmente com diuréticos.

Dose

A melhor forma de introdução e dose adequada ainda não foi definida. Doses mais elevadas são administradas no início do tratamento, seguidas pela redução gradual até a descontinuação. ACTH deve ser administrado por via intramuscular.

A dose inicial frequentemente recomendada é de 150 IU/m² de superfície corporal/dia, dividida em duas doses, variando entre 85 e 250 IU/m²/dia. Essa dose é mantida por uma a duas semanas e reduzida gradualmente com tempo total de tratamento de quatro a seis semanas.

Dessa forma, um ciclo de tratamento típico (mas não exclusivo) seria realizado em quatro semanas com: 150 IU/m²/dia, dividido em duas doses por duas semanas, 30 IU/m²/dia por três dias, 15 IU/m²/dia por três dias, 10 IU/m²/dia por três dias e 10 IU/m² em dias intercalados, por três doses.

ACTH nunca deve ser suspenso de forma abrupta, pois suprime a secreção endógena de ACTH. O objetivo da redução gradual da dose é permitir ao organismo retomar sua secreção endógena. No Brasil, ACTH não se encontra disponível.

As formulações disponíveis para importação são:

- Corticotropina (extrato de glândula pituitária suína, 39 aminoácidos, curta ação):
 - Gel 80 IU/ml – 100 IU = 0,72 mg.
 - Pó liofilizado – 100 IU = 0,72 mg.
- Cosintropina/tetracosactrina (sintético, 24 aminoácidos, curta ação)
 - 100 IU = 1,0 mg.
- Cosintropina/tetracosactrina (sintético, 24 aminoácidos, longa ação)
 - 100 IU = 2,5 mg.

Antes de iniciar e durante o tratamento com ACTH, alguns exames devem ser realizados e, se necessário, precauções devem ser tomadas:

- Realizar derivado de proteína purificada (PPD), para descartar a possibilidade de tuberculose.
- Solicitar raio X de tórax na presença de sintomatologia respiratória.
- Vacinas não devem ser administradas por dez dias antes da administração de ACTH e durante o tratamento com essa substância.
- Verificar sinais vitais, incluindo pressão arterial.
- Realizar exame físico, excluindo evidência de infecção.
- Efetuar exame de urina para verificar glicose e evidências de infecção urinária.
- Realizar exame de fezes (para verificar presença de sangue nas fezes).
- Efetuar hemograma, eletrólitos, cálcio, magnésio e fósforo basal após duas a quatro semanas de tratamento.
- Realizar ecocardiograma após duas a quatro semanas (cardiomiopatia hipertrófica).
- Prescrever protetor gástrico, principalmente se for observado sangue nas fezes.
- A pressão arterial deve ser monitorada diariamente, durante a primeira semana de tratamento, e depois três vezes por semana até a descontinuação.
- Testar a glicose urinária duas vezes por semana durante o tratamento.
- Repetir hemograma e eletrólitos em duas a quatro semanas de tratamento.
- Considerar um novo ecocardiograma em duas a quatro semanas de tratamento.

Os pacientes devem ser seguidos de perto em busca de evidências de infecção.

Imunoglobulinas

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) é estéril, composta de produtos purificados do sangue humano, extraídos do plasma de mais de mil doadores. Os produtos contêm geralmente mais de 95% de IgG não modificada e traços de IgA ou IgM.

Indivíduos com epilepsia podem apresentar vários tipos de anormalidades imunológicas, como baixo nível de IgA sérica, ausência de subclasses de IgG e identificação de anticorpos que são patogênicos ou secundários à doença primária [canais de potássio e cálcio voltagem-dependentes²⁴, descarboxilase do ácido glutâmico²⁵ e do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)]²⁶.

O mecanismo de ação da IGIV na epilepsia parece ser principalmente imunológico. O principal componente da IGIV (molécula de IgG) atravessa a barreira hematoencefálica, aumentando significativamente a concentração de IgG no líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo provável que chegue ao cérebro e tenha ação central²⁷. Os efeitos terapêuticos da IGIV também podem ter um impacto sobre as vias do sistema imune, incluindo a modulação dos níveis plasmáticos de interferon, interleucina-6 (IL-6) e IL-8²⁸. Além disso, o efeito imediato do tratamento é observado não apenas em um único tipo de epilepsia, mas em vários, incluindo formas idiopática e sintomática, indicando mecanismos de ação não imunológicos ou efeito anticonvulsivante por meio de neuromodulação direta.

O tratamento com IGIV mostrou redução importante na frequência de crises em crianças com síndromes de West e Lennox-Gastaut, tendo-se observado o controle completo das crises em 20% (em todos os tipos) a 100% (síndrome de West criptogênica)²⁹. Outro estudo com dez pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, que receberam placebo ou IGIV 400 mg/kg, em duas ocasiões, com intervalo de duas semanas, constatou redução nas crises epiléticas em 42% e 100% em duas crianças³⁰. Van Rijckevorsel-Harmant et al.³¹ conduziram um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, tendo avaliado a eficácia de IGIV como terapia adjuntiva. Não houve diferença significativa na redução de 50% ou mais de crises entre o grupo tratado e o grupo placebo, porém observou-se melhor resposta no grupo com crises focais. O número

de pacientes incluído nos diferentes grupos foi pequeno, ou seja, 61 pacientes divididos em quatro grupos: 18 pacientes no grupo placebo, 14 pacientes receberam IGIV 100 mg/kg, 14 pacientes, IGIV 250 mg/kg e 15 pacientes, IVIG 400 mg/kg, o que pode ter contribuído para o resultado insatisfatório. Nesse estudo não foram reportados efeitos adversos graves. No estudo de Türkay et al.³², seis pacientes com epilepsia intratável receberam IGIV 200 mg/kg, três vezes por semana. A frequência de crises e o EEG melhoraram de forma significativa em quatro pacientes e parcialmente em dois pacientes.

Em um estudo aberto publicado em 2007, 13 pacientes com epilepsia refratária receberam quatro doses de IGIV 400 mg/kg com intervalos de três semanas, tendo-se observado redução na frequência de crises em sete deles²⁸.

Em 2008, após revisão de literatura pela European Federation of Neurological Sciences, recomendou-se o uso de IGIV para epilepsia refratária na infância, com a ressalva de que se verificou melhora em metade dos casos, sendo as recaídas frequentes³³.

Algumas síndromes epiléticas, como encefalite de Rasmussen, entre outras, podem ter origem imunológica e ser responsivas à imunoterapia como IGIV e corticosteroides. Evidências de benefício em estudos observacionais têm sido relatadas em encefalopatias epiléticas, como encefalite de Rasmussen, síndrome de Landau-Kleffner e estado de mal epilético elétrico no sono.

Poucos pacientes com a síndrome de Landau-Kleffner apresentam melhora da linguagem em longo prazo durante o tratamento com IGIV. Nos que respondem ao tratamento, a melhora é significativa, devendo-se repetir o tratamento com IGIV. Antes de iniciar o tratamento, pacientes com níveis elevados de IgG no LCR apresentam melhor chance de resposta³⁴. Em pacientes com encefalite de Rasmussen, observa-se melhora na frequência de crises e do quadro neurológico com

doses de 200 a 400 mg/kg/dia utilizadas em pulsos durante vários meses seguidos³⁵. Estudos controlados são necessários a fim de definir quais síndromes se beneficiam desse tratamento.

De acordo com uma recente revisão, com base nos estudos publicados, atualmente nenhuma conclusão de confiança pode ser tirada sobre a eficácia de IGIV como tratamento para a epilepsia. São necessários mais estudos controlados e randomizados. Se IGIV pode ser um tratamento eficaz para alguns tipos de epilepsia refratária, como a síndrome de Lennox-Gastaut e a síndrome de West, as evidências ainda permanecem desconhecidas. Nenhuma conclusão pode ser tirada sobre IGIV como monoterapia ou tratamento adjuntivo para outros FAEs. Essa questão é extremamente importante para os clínicos que se deparam com um número cada vez maior de opções de FAEs e necessitam fazer uma escolha baseada em evidências entre IGIV e outros tipos de medicamentos. Também não existe atualmente nenhum estudo controlado e randomizado que avalie os efeitos da IGIV no tratamento da epilepsia não refratária³⁶.

Piridoxina (vitamina B6)

A vitamina B6 desempenha várias funções no corpo humano, como a transaminação de aminoácidos, as reações de descarboxilação, a modulação da atividade dos hormônios esteroides e a regulação da expressão de genes. A deficiência dessa vitamina pode causar deficiência de ácido gama-aminobutírico (GABA) e crises epiléticas. Se não tratada, pode provocar sequelas neurológicas permanentes. Assim, é importante conhecer as vias normais de metabolismo da vitamina B6, o papel das fosfatases alcalinas no transporte dela para o cérebro e os distúrbios do metabolismo dela.

A vitamina B6 tem sido utilizada em muitos pacientes com epilepsia. Apenas uma pequena proporção deles apresenta um transtorno específico no metabolismo da vitamina B6. A maioria

dos demais recebe-a como adjuvante aos FAEs. Alguns pacientes com síndromes epiléticas específicas, como espasmos infantis, tiveram as crises controladas com doses variáveis de vitamina B6. Estudos recentes sugerem que a forma ativa dessa vitamina, o fosfato de piridoxal, é melhor do que o protótipo.

Metabolismo normal da vitamina B6

A piridoxina é uma vitamina solúvel em água que está presente no organismo como piridoxol, piridoxal aldeído, amina piridoxamina e seus respectivos 5'-fosforil ésteres. A vitamina B6 é ingerida na dieta, presente em muitos alimentos, incluindo carnes, cereais, legumes e algumas frutas. Uma proporção de vitamina B6 é derivada da flora bacteriana intestinal³⁷. Os componentes fosforilados da vitamina B6 são convertidos em bases livres por fosfatases alcalinas intestinais e, em seguida, absorvidos no intestino delgado superior por um sistema mediado por transportador³⁸.

A absorção é rápida e os componentes passam para a circulação portal e são absorvidos pelo fígado. Aqui, piridoxina, piridoxamina e piridoxal são fosforilados por uma quinase de piridoxal a ésteres 5'-fosfato e o fosfato de piridoxina e o fosfato de piridoxamina são oxidados para formar o fosfato de piridoxal. O fosfato de piridoxal é liberado a partir do fígado para a circulação, onde se liga à albumina e forma aproximadamente 60% da vitamina B6 circulante, com menores quantidades de piridoxina, piridoxamina e piridoxal.

Somente os componentes livres podem atravessar a barreira hematoencefálica. Para penetrar nela, o fosfato de piridoxal é clivado para piridoxal e transportado para o LCR por um mecanismo de transporte ativo, assim como a piridoxina e a piridoxamina. O transporte dos componentes da vitamina B6 do LCR para as células cerebrais ocorre por mecanismo semelhante. A hipofosfatase é uma doença metabólica hereditária e rara, caracterizada por raquitismo com redução da ati-

vidade da fosfatase alcalina no plasma tecidual. Pode estar presente durante a infância ou na idade adulta. Várias manifestações clínicas refletem diferentes formas de expressão do gene da fosfatase alcalina. Em um tipo específico de hipofosfatase, o transporte deficiente de vitamina B6 causa crises epiléticas que respondem à vitamina B6, mas são resistentes a todos os FAEs^{39,40}.

Nas células cerebrais, a vitamina B6 é incorporada após a piridoxina quinase catalisar a fosforilação do piridoxal, piridoxina e piridoxamina. Em seguida, a piridoxina e o fosfato de piridoxamina são oxidados para formar fosfato de piridoxal⁴¹. O fosfato de piridoxal tem excelente capacidade de coletar elétrons, o que o torna um versátil catalisador orgânico. Exceto para a fosforilase do glicogênio, todas as enzimas usam fosfato de piridoxal como cofator para aminoácidos ou aminas. No cérebro, enzimas dependentes de fosfato de piridoxal estão envolvidas no metabolismo de aminoácidos e neurotransmissores, como dopamina, serotonina, glutamato, glicina, GABA, D-serina e taurina. Dessa forma, os defeitos no metabolismo do fosfato de piridoxal podem também causar importantes consequências neurológicas.

Distúrbios inatos do metabolismo de vitamina B6

Além da hipofosfatase, outras três doenças são conhecidas por provocar erro no metabolismo da vitamina B6. A primeira é a deficiência da piridoxamina fosfato-oxidase, que provoca encefalopatia epilética neonatal sem resposta à piridoxina, sendo responsiva ao fosfato de piridoxal⁴². A segunda é a hiperprolinemia do tipo II, que pode causar epilepsia sensível à piridoxina⁴³. O acúmulo de ácido pirrolina-5-carboxílico resulta em inativação e quadro de deficiência de fosfato de piridoxal⁴⁴. A terceira é a epilepsia dependente de piridoxina, que tem sido considerada um erro inato do metabolismo ou transporte da vitamina B6⁴⁵. Em 2006, descobriu-se também que a defici-

ência de desidrogenase semialdeído alfa-aminoalícico também pode causar inativação do fosfato de piridoxal⁴⁶. Os defeitos genéticos relacionados a deficiência de fosfato de piridoxal e epilepsia dependente de piridoxina foram confirmados nos últimos anos.

Qual é o melhor tratamento: piridoxina ou fosfato de piridoxal?

Na prática clínica, particularmente em Taiwan e Japão, piridoxina e fosfato de piridoxal foram utilizados como FAEs em pacientes com espasmos infantis e epilepsia generalizada e focal na infância.

Em um estudo incluindo 94 crianças com idades de oito meses a 15 anos com epilepsia idiopática refratária (com crise parcial e generalizada), 10% dos pacientes responderam a fosfato de piridoxal e metade deles, também a piridoxina⁴⁷. Os autores preferem usar fosfato de piridoxal como primeira escolha em algumas crianças com epilepsia de difícil controle, uma vez que as crises que respondem a piridoxina respondem também a fosfato de piridoxal, mas não vice-versa, além de fosfato de piridoxal ser tão barato quanto piridoxina.

Epilepsia dependente de piridoxina

Piridoxina 100 mg, IV, ou fosfato de piridoxal (a forma ativa da piridoxina) 10 mg/kg, IV, devem ser administrados a recém-nascidos com crises que não respondem a FAEs convencionais. Se não há resposta à piridoxina, pode-se administrar ácido fólico (leucovorina 2,5 mg, IV) por possíveis convulsões responsivas a ácido fólico.

A epilepsia piridoxina-dependente descrita em 1954 é uma patologia rara, com incidência de cerca de um em cada 400 mil nascimentos⁴⁸. Na forma com início precoce típica, as crises se iniciam nos primeiros dias de vida. Na forma de início tardio atípico, as crises epiléticas se apre-

sentam até os três anos de vida⁴⁹. Os pacientes do grupo de início precoce podem desenvolver convulsões pré-natais com cerca de 20 semanas de gestação. Um terço dos pacientes apresenta encefalopatia neonatal, sendo os recém-nascidos alertas, com irritabilidade importante e estímulo sensível. As alterações sistêmicas incluem dificuldade respiratória, dor abdominal, distensão e vômito, bem como acidose metabólica. Vários tipos de crises iniciam-se nos primeiros dias de vida e são resistentes a FAEs convencionais. Pode haver anomalias estruturais do cérebro, como hipoplasia da parte posterior do corpo caloso, hipoplasia cerebelar ou hidrocefalia, e outras complicações cerebrais, como hemorragia cerebral ou anormalidades na substância branca⁵⁰.

A atividade epileptiforme é imediatamente (dentro de minutos) responsiva a 100 mg de piridoxina administrada por via IV. No entanto, constatou-se que depressão cerebral ocorreu após a primeira dose de piridoxina em cerca de 20% das crianças com deficiência de piridoxina. As crianças podem se tornar hipotônicas e dormir por várias horas.

Na forma de início tardio, encefalopatia e alterações estruturais do cérebro foram observadas. As crises epiléticas podem começar a qualquer momento até os três anos de idade⁵¹. Frequentemente, as crises ocorrem no contexto de uma doença febril que pode evoluir para estado de mal epilético. Na maioria das vezes, há resposta inicial aos FAEs convencionais, no entanto os efeitos desaparecem com o tempo.

Piridoxina 100 mg/dia por via oral geralmente controla a atividade convulsiva em um a dois dias. Depressão cerebral não é uma complicação na forma de início tardio.

A única maneira de confirmar o diagnóstico de deficiência de piridoxina é retirar a piridoxina e demonstrar a recorrência das crises, que mais uma vez mostram pronta resposta à piridoxina. O tratamento é para toda a vida e a dose de pirido-

xina utilizada é geralmente de cerca de 15 mg/kg/dia até 500 mg/dia. Dificuldade de aprendizagem parece ser uma complicação comum na forma de início precoce⁵⁰. O atraso em meses ou anos no tratamento desses pacientes provoca alterações motoras graves com dificuldade de aprendizagem e alterações sensoriais. Alguns estudos sugerem que a cada recém-nascido com crise epilética, mesmo se houver suspeita de asfixia perinatal ou sepse, deve-se administrar uma dose de vitamina B6 IV. Da mesma forma, em crianças que tiveram epilepsia até os três anos de idade, deve-se realizar prova terapêutica, VO, com vitamina B6⁵¹.

Crianças com crises epiléticas responsivas a piridoxina ou ácido fólico e recém-nascidos com epilepsia resistente ao tratamento devem ser submetidos a uma avaliação mais aprofundada, incluindo medição na urina ou no plasma do semialdeído alfa-aminoadípico (alfa-AASA). A maioria dos casos de epilepsia piridoxina-dependente se deve à deficiência da desidrogenase do alfa-AASA (também conhecido como antiquitina), erro inato do metabolismo autossômico recessivo causado por defeitos no gene ALDH7A1 que levam ao acúmulo de alfa-AASA. Recomenda-se a análise da mutação do gene ALDH7A1 em pacientes com rastreio bioquímico anormal e/ou evidência clara da capacidade de resposta ao ácido fólico ou piridoxina. Pacientes com deficiência de antiquitina devem receber suplementação crônica com ácido de piridoxina e/ou fólico⁴⁶.

Dose de manutenção

- 50 a 100 mg/dia, VO. Um estudo observacional no Reino Unido recomenda dose de 30 mg/kg/dia⁴⁹.

Efeitos adversos

- SNC: cefaleia, crises epiléticas (após doses elevadas por IV), sonolência.

- Endócrinos e metabólicos: acidose, diminuição de ácido fólico.
- Gastrointestinal: náusea.
- Hepáticos: aumento de transaminase.
- Neuromusculares: neuropatia, parestesia.
- Outros: reações alérgicas.

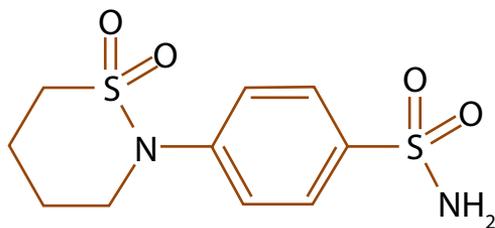
Interações medicamentosas

Barbitúricos, fenitoína (PHT) e fosfenitoína: piridoxina pode aumentar o metabolismo desses FAEs, principalmente em altas doses.

Precauções

As formulações parenterais podem conter alumínio. Concentrações tóxicas de alumínio podem ocorrer com o uso prolongado em altas doses ou em paciente com disfunção renal. Prematuros apresentam maior risco em razão da imaturidade da função renal e da possibilidade de receber alumínio de outras fontes.

Sultiame



Sultiame. Fórmula empírica: $C_{10}H_{14}N_2O_4S_2$.

O sultiame, derivado da sulfonamida, foi introduzido como FAE em 1960. Seu principal mecanismo de ação ocorre mediante inibição da anidrase carbônica no SNC. É efetivo quando utilizado em monoterapia no tratamento de crises epilêpticas em crianças com epilepsia parcial benigna com pontas centrotemporais, na qual promove também melhora no padrão do EEG, sendo a medicação escolhida para essa epilepsia

em países da Europa Central, como Alemanha e Áustria⁵².

Em um estudo clínico randomizado, sua eficácia foi comparada à de levetiracetam no tratamento da epilepsia rolândica. Apesar de o número de pacientes incluídos ser baixo, a eficácia de levetiracetam e sultiame em prevenir crises epilêpticas no período de 24 semanas não diferiu significativamente. Embora a taxa de desistência em razão de eventos adversos tenha sido maior no tratamento com levetiracetam, não se alcançou significância estatística. Eventos adversos sérios, com sintomas depressivos com pensamento suicida, foram observados em dois pacientes do grupo com levetiracetam. O número de pacientes que completaram o estudo foi significativamente maior no grupo com sultiame em comparação com o grupo com levetiracetam⁵³.

Sultiame também pode ser utilizado nas encefalopatias epilêpticas, principalmente nas que apresentam padrão de ponta-onda contínua durante o sono, como estado de mal eletrográfico do sono e síndrome de Landau-Kleffner, e em pacientes com distúrbios comportamentais associados à epilepsia, comportamento hipercinético, epilepsia do lobo temporal, crises mioclônicas, crises tônico-clônicas generalizadas (TCGs) e crises jacksonianas.

Seu principal mecanismo de ação é a inibição da ação da anidrase carbônica nas células gliais, o que eleva as concentrações de dióxido de carbono e acidifica o espaço extracelular, resultando em redução do influxo de cálcio nos receptores NMDA e depressão da excitabilidade neuronal intrínseca. Age também inibindo os canais de sódio voltagem-dependentes e liberando glutamato⁵⁴.

Deve-se observar a eficácia do tratamento após duas semanas. Se após seis a oito semanas não se observar benefícios clínicos, poderá ser necessário ajustar a dose ou a medicação não está apresentando o resultado esperado.

Absorção e distribuição

- A biodisponibilidade após administração oral é de 100%.
- Tempo máximo: uma a cinco horas.
- Tempo para *steady-state*: \pm três dias (adultos); \pm dois dias (crianças)
- Ligação a proteínas plasmáticas: 29%.
- Farmacocinética: linear.

Metabolismo

- Parcialmente metabolizado no fígado e os metabólitos não são farmacologicamente ativos.

Eliminação

- Meia-vida de eliminação em adultos: oito a 15 horas.
- Meia-vida de eliminação em crianças: cinco a sete horas.
- Excreção renal: 80% a 90% da dose administrada é excretada na urina, da qual 32% são sultiame não metabolizado.

Interações medicamentosas

- Efeitos de FAEs sobre sultiame: carbamazepina (CBZ) e primidona (PRM) podem elevar a depuração do sultiame e reduzir seu nível plasmático.
- Efeitos de sultiame sobre os FAEs: sultiame pode aumentar os níveis plasmáticos de lamotrigina, PB e PHT.
- Os antiácidos compostos de magnésio e bismuto podem reduzir a absorção gastrointestinal de sultiame, levando à queda dos níveis plasmáticos.

A administração concomitante com PRM, principalmente em crianças, é associada a interações farmacodinâmicas importantes, exacerbando efeitos adversos, como tontura, instabilidade de marcha e sonolência.

Por ser um derivado da sulfonamida, a administração concomitante com álcool resulta em interações farmacodinâmicas semelhantes à observa-

da com dissulfiram e secundárias à vasodilatação, como cefaleia pulsátil, náusea, vômito, depressão respiratória, taquicardia, hipotensão, ambliopia, arritmia, excitação, redução do nível de consciência.

A administração concomitante com outros FAEs inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida, TPM e ZNS) pode potencializar a formação de cálculos renais, acidose metabólica, hemodiluição e alterações de eletrólitos.

Não se sabe se sultiame afeta o metabolismo dos contraceptivos orais. Teoricamente, pode elevar os níveis plasmáticos deles, sendo necessário alterar para doses menores.

Os efeitos adversos mais comuns são parestesias de extremidades e face, taquipneia, hiperpneia, dispneia, tontura, cefaleia, diplopia, taquicardia e perda de apetite.

Em relação aos efeitos adversos graves, raramente pode induzir falência renal, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica ou polineurite. Sendo inibidor da anidrase carbônica, associa-se a efeitos adversos como nefrolitíase, acidose metabólica e hemodiluição com alteração de eletrólitos. Pode ocorrer também aumento do número de crises.

Efeitos adversos não graves e pouco frequentes incluem ansiedade, alucinações, dor articular e perda de peso.

A maioria dos efeitos adversos é dose-dependente, melhorando ou desaparecendo com a redução da dose.

Dose

- Adultos: 200 a 600 mg/dia.
- Crianças (dois a 12 anos): 5 a 10 mg/kg/dia.

Deve-se iniciar com doses menores e ir titulando, para evitar efeitos adversos. Em adultos, administrar 50 mg, duas vezes ao dia; aumentar a cada semana em 100 mg/dia, divididos em duas doses, até se obter a resposta desejada. A dose de manutenção varia de 200 a 600 mg/dia, dividida em duas doses.

Em crianças, iniciar com 5 mg/kg/dia; após uma semana, aumentar para 10 mg/kg/dia, mantendo essa dose com duas ingestas ao dia.

Se não se observar resposta em um a dois meses, o tratamento deverá ser descontinuado. A descontinuação deve ser feita de forma gradual por um período de duas semanas.

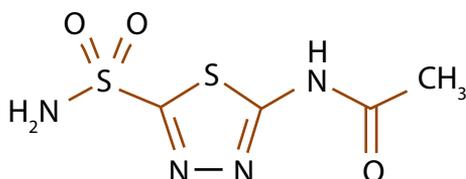
Antes de iniciar o tratamento, hemograma, eletrólitos e função renal devem ser avaliados. Os eletrólitos devem ser monitorados durante o tratamento, inicialmente a cada semana ou mês e posteriormente a cada três a seis meses. Os níveis de vitamina D devem ser monitorados e suplementados se necessário.

Concentração sérica terapêutica

O melhor controle de crises em adultos com politerapia é provável que ocorra com a concentração plasmática de sultiame entre 2 e 10 mg/l (7 a 34 $\mu\text{mol/l}$). Em crianças com politerapia, é provável que ocorra com a concentração plasmática de sultiame entre 1 e 3 mg/l (3 a 10 $\mu\text{mol/l}$).

Acetazolamida

Estrutura química
N-(5-(aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-acetamida. Peso molecular: 222,25.



Acetazolamida. Fórmula empírica: C₄H₆N₄O₃S₂.

Apesar de pertencer ao grupo das sulfonamidas, a acetazolamida (ACZ) é diferente dos antibióticos que contêm sulfonamida. Ela não contém o grupo arilamina na posição N4, que contribui para as reações alérgicas associadas ao antibiótico. A estrutura química da acetazolamida apresenta alguma similaridade com a ZNS.

A ACZ, uma medicação relativamente segura, potente inibidora da anidrase carbônica, foi inicialmente utilizada no tratamento da epilepsia por Bergstrom et al. em 1952⁵⁵. A partir disso, vem sendo utilizada empiricamente no tratamento da epilepsia refratária focal e generalizada e da epilepsia catamenial. Estudos não controlados mostraram que ACZ pode ser efetiva no tratamento de diferentes tipos de crise, sendo relatado seu uso em monoterapia no tratamento de crises TCGs em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil⁵⁶, no tratamento de crises mioclônicas e acinéticas e como terapia adjuntiva na epilepsia focal, sendo seu uso limitado pelo desenvolvimento de tolerância. Lim et al.⁵⁷ avaliaram a eficácia de ACZ em um pequeno grupo de mulheres com epilepsia catamenial não controlada. A eficácia foi semelhante nos pacientes com epilepsias focal e generalizada e epilepsias temporal e extratemporal. Observaram-se redução significativa na frequência de crises em 40% das pacientes e significativa redução na severidade das crises em 30%. Não houve diferença em relação à eficácia e ao tratamento contínuo ou intermitente. Foram relatados somente efeitos adversos menores e a tolerância ocorreu somente em 15%⁵⁷. Katayama et al.⁵⁸ avaliaram o efeito a longo prazo da administração de ACZ a pacientes com epilepsia, verificando a relação entre a concentração plasmática e a eficácia. Em relação aos tipos de epilepsias e crises epiléticas, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à eficácia desse fármaco. Porém, os pacientes que apresentaram remissão das crises por mais de três anos foram aqueles com epilepsia focal sintomática e aqueles somente com crises focais, sugerindo ser mais efetiva nesses casos. Em relação à associação com outros FAEs, foi mais efetiva quando associada a CBZ e clonazepam. Não se constatou diferença na concentração plasmática dos pacientes que responderam ou não à medicação⁵⁸.

Indicações para epilepsia

- Tratamento adjuntivo nas crises TCGs e parciais.
- Tratamento adjuntivo nas crises de ausência atípica, atônica e tônica.
- Terapia intermitente nas crises catameniais.
- Síndrome de Lennox-Gastaut.

Contraindicações

- Não é contraindicada a nenhum tipo de crise ou epilepsia; não é comum a exacerbação das crises.

Mecanismos de ação

- Potente inibidor da anidrase carbônica no cérebro, enzima que catalisa, de forma reversível, a hidratação do CO₂ e a desidratação do ácido carbônico.
- A inibição da anidrase carbônica resulta no aumento do CO₂ intracelular, na redução do pH intracelular e na depressão da atividade neuronal.
- Aumenta a concentração tecidual de ácidos fracos (como PHT e PB), que pode contribuir na sua eficácia como terapia adjuvante.
- O desenvolvimento de tolerância ocorre com frequência, possivelmente como consequência do aumento da produção de anidrase carbônica pelas células gliais.

Perfil de eficácia

- O início de ação é rápido, em poucos dias.
- Tolerância aos efeitos da ACZ frequentemente se desenvolve entre um e seis meses.
- A descontinuação do tratamento pode reestabelecer a eficácia, sendo apropriada para uso intermitente, como na epilepsia catamenial.
- Usada mais comumente como terapia adjuntiva do que em monoterapia.

Farmacocinética

Absorção e distribuição

- Biodisponibilidade oral: superior a 90%.
- Ingestão concomitante a alimentos: não atrasa ou reduz a absorção.

- Tempo máximo: duas a quatro horas.
- Farmacocinética: linear.
- Ligação a proteínas: 90% a 95% (90% da medicação no organismo é ligada à anidrase carbônica tecidual).
- Volume de distribuição: 0,3 l/kg para concentração total, 1,8 l/kg para concentração livre.
- Concentração salivar: não se sabe se ACZ é secretada na saliva ou mesmo se essa concentração é similar aos níveis livres no plasma.

Metabolismo

- ACZ não é metabolizada.

Eliminação

- Meia-vida em adultos: dez a 15 horas.
- Excreção renal: 100% da dose administrada é excretada não metabolizada na urina.

Interação com outros fármacos antiepilépticos

- Não existem relatos de FAEs que afetem a depuração e concentrações plasmáticas da ACZ.
- ACZ pode elevar os níveis plasmáticos de CBZ, PB e PHT.
- ACZ pode diminuir a absorção de PRM.
- Não existem relatos de outras medicações (não FAEs) que afetem a depuração e o nível plasmático de ACZ.
- ACZ pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina.
- ACZ pode diminuir os níveis plasmáticos de lítio.
- ACZ utilizada com bicarbonato de sódio pode elevar o risco para formação de cálculos renais.
- ACZ não altera o metabolismo dos contraceptivos orais.

Efeitos adversos

A inibição da anidrase carbônica parece ser o mecanismo responsável pelos efeitos adversos,

como acidose metabólica, parestesias e cálculos renais. Os efeitos relacionados ao SNC podem ser amenizados pelo aumento gradual da dose. A acidose metabólica é geralmente compensada. Os pacientes devem ser tratados com bicarbonato oral para níveis de CO₂ entre 15 e 18 mEq/l ou menos.

Se possível, deve-se evitar ACZ em pacientes em uso de TPM, ZNS ou em DC, pois esses tratamentos também predispõem a acidose metabólica e cálculos renais. Os pacientes devem ser incentivados a ingerir bastante água.

A anorexia e a perda de peso podem melhorar com a redução da dose.

Efeitos adversos comuns

Parestesias, principalmente formigamento nas mãos e pés, tontura, ataxia, borramento visual, poliúria, alteração do paladar, principalmente para bebidas carbonadas, acidose metabólica, redução do apetite, náuseas, vômitos, diarreia e rash cutâneo.

Efeitos adversos raros e não sérios

Nefrolitíase secundária à redução de citrato urinário, discrasia sanguínea, alterações visuais e miopia transitória, tinido, depressão, diminuição da libido e perda de peso.

Efeitos adversos sérios

Raramente podem ocorrer síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e necrose hepática fulminante, assim como agranulocitose, anemia aplástica e outras discrasias sanguíneas.

Dose

- Adultos e crianças com mais de 12 anos: 250 a 1.000 mg/dia.

Deve-se iniciar o tratamento com 250 mg/dia, uma ou duas vezes ao dia, e realizar ajustes de 250 mg/dia em intervalos de três a sete dias, se forem necessários e tolerados.

- Crianças com menos de 12 anos: 10 a 20 mg/kg/dia. Dose de 20 a 30 mg/kg/dia pode ser necessária, se bem tolerada.

Deve-se iniciar com 3 a 6 mg/kg/dia, uma ou duas vezes ao dia, e realizar ajustes de 3 a 6 mg/kg/dia em intervalos de três a sete dias, se forem necessários e tolerados.

Muitos pacientes apresentam resposta satisfatória com doses relativamente baixas de ACZ, em torno de 500 mg/dia para adultos e 10 mg/kg/dia em crianças, devendo ser reavaliados nessa dosagem, evitando aumentos desnecessários.

- Epilepsia catamenial: 8 a 30 mg/kg/dia.

Na epilepsia catamenial, tem sido usada de forma contínua e intermitente durante os dias de exacerbação das crises. Doses de até 1.000 mg/dia podem ser necessárias e são bem toleradas. Depois de estabelecida a dose efetiva e bem tolerada, pode-se administrá-la durante os dias necessários, sem necessidade de aumento gradual.

A introdução lenta da medicação aumenta a tolerabilidade aos efeitos sedativos. Com o desenvolvimento da tolerância, a suspensão da medicação reestabelece o efeito terapêutico prévio.

Durante a descontinuação de ACZ, deve-se ajustar a dosagem das medicações concomitantes, pois os níveis séricos de outros FAEs podem se alterar. Se possível, ACZ deve ser descontinuada de forma gradual, em um período de um a três meses. Em pacientes que recebem o tratamento de forma intermitente, a descontinuação gradual não é necessária.

O nível terapêutico adequado para o controle de crises em pacientes em monoterapia ocorre com a concentração plasmática em torno de 10 a 14 mg/l (45 a 63 µmol/l).

Contraindicações

Deve ser utilizada com cautela em pacientes sob tratamento associado ao aumento do risco de cálculos renais.

Não deve ser utilizada por pacientes com acidose hiperclorêmica e com cirrose hepática devido ao risco de hiperamonemia severa. Histórico de reação alérgica a antibióticos do grupo das sul-

fonamidas não é uma contraindicação absoluta ao uso de ACZ. Não deve ser administrada a pacientes que ingerem altas doses de aspirina, em razão do risco de anorexia, taquipneia, letargia, coma e morte. Também é contraindicada a pacientes com doença de Addison e insuficiência adrenal, devido à tendência de perda de potássio.

Brometos

Embora não sejam mais utilizados no tratamento de rotina da epilepsia, os brometos podem ainda ter um papel no tratamento de pacientes com epilepsia refratária ou que não toleram outros FAEs. Brometos também pode apresentar efeitos adversos importantes.

História

Depois de seu isolamento em 1826, a partir das águas do mar Mediterrâneo, por um breve período os brometos foram considerados a “cura” para hepatosplenomegalia, sífilis e eczema. Além disso, o composto apresentava propriedades anti-frodisíacas. No século 19, o íon brometo foi usado pela primeira vez como FAE quando Sir Charles Locock, em 1853, tratou vários de seus pacientes com brometo de potássio⁵⁹. Na forma de brometo de potássio, brometo de sódio e brometo de amônio, brometos foram amplamente usados com sucesso por 59 anos. A introdução de PB em 1912 ofereceu uma alternativa eficaz e segura para o tratamento da epilepsia. Em 1937, a descoberta de PHT marcou o fim dos brometos na idade moderna dos FAEs.

Mecanismo de ação

O mecanismo preciso de ação dos brometos permanece desconhecido. Há evidências de que possam atuar de maneira semelhante ao GABA na estabilização de membranas, levando à hiperpolarização dos neurônios⁶⁰. Experimentos em ratos que receberam continuamente brometos não mos-

traram nenhuma alteração no metabolismo, transporte ou sítios de ligação do GABA. O íon brometo também pode inibir a anidrase carbônica⁶¹.

Uso

Foram realizados estudos não randomizados, controlados com placebo, para determinar a eficácia dos brometos. Embora tenham sido usados em adultos no passado, a maioria dos relatos mais recentes refere-se ao tratamento de crianças e adolescentes.

A maior série (196 crianças) foi publicada em 1953. Os pacientes receberam um elixir de brometo triplo (uma combinação de brometo de amônio, brometo de potássio e brometo de sódio) em doses crescentes até que fossem efetivas ou ocorresse sedação. Cento e nove desses pacientes não haviam apresentado resposta a outros FAEs. Sessenta e um pacientes tiveram o controle completo das crises, 39 melhoraram significativamente (redução de 75% das crises epiléticas), 15 apresentaram redução inferior a 50% e 81 não apresentaram resposta. Em relação ao tipo de crise, aparentemente o elixir foi mais efetivo nas crises TCGs, parciais, mioclônicas e acinéticas. As crises de ausência não apresentaram melhora. Os efeitos adversos reportados foram sonolência (associada a níveis superiores a 20 mEq/l) e erupções cutâneas acneiforme⁶².

Boenigk et al.⁶³ trataram 68 crianças e adolescentes com crises refratárias TCGs com doses não especificadas de brometo de potássio. Trinta e três por cento dos pacientes na primeira infância tornaram-se livres de crises. Doze pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut não apresentaram resposta, tendo ainda ocorrido aumento das crises tônicas em um terço deles. Não foram relatados efeitos adversos.

Woody⁶⁰ relatou o resultado da terapia com brometos em crianças com epilepsia refratária. Foram administrados 10 mg/kg/dia de sais de brometo (elixir triplo), divididos em duas a três

doses para as crianças entre 2 e 17 anos de idade. Os tipos de epilepsia incluíram epilepsia fotosensível, epilepsia com afasia adquirida, síndrome de Lennox-Gastaut e crises parciais. Seis dos 11 pacientes tiveram melhora de pelo menos 75% das crises epilépticas. Três apresentaram melhora transitória e dois não tiveram redução alguma. A dose média eficaz foi de 33 mg/kg/dia, produzindo concentração sérica eficaz de 14,1 mEq/l. Salivação e disartria foram relatadas em um paciente com nível sérico de 30,5 mEq/l.

Sessenta pacientes com crises TCGs resistentes ao tratamento com FAEs foram incluídos em um estudo aberto e não randomizado⁶⁴. Os pacientes receberam doses variáveis de sais de brometo. A taxa de resposta ao tratamento, definido como redução de 50% na frequência de crises por pelo menos um mês, foi de 58%. Essa melhora foi mantida por uma média de 36 meses. A dose média para esses pacientes foi de 81,2 mg/kg, produzindo concentração média de soro de 31,6 mEq/l. Os efeitos adversos foram comuns, ocorrendo em 53% dos pacientes, e incluíram sonolência, apatia, hipotonia, ataxia, tremor e acne. Na maioria dos casos, tais efeitos foram controlados com a interrupção ou redução da dose de brometo. Onze pacientes interromperam o tratamento.

Embora o número de pacientes com melhora nesses relatos não pareça extraordinariamente elevado, é importante lembrar que a maioria não havia apresentado resposta a outros FAEs. Atualmente, a população em quem os brometos devem ser considerados são crianças previamente submetidas a todos os outros FAEs disponíveis, com pouco ou nenhum sucesso. Para a maioria delas, também se está considerando o tratamento com DC. Em razão de restrições dietéticas e do estilo de vida imposto para adesão à DC, os pais e os médicos podem desejar experimentar brometos antes de iniciar DC. O uso de brometos também exige monitoramento da dieta para manter a ingestão constante de cloreto de sódio.

Dose

- Adultos: 3 a 6 g/dia.
- Crianças menores de seis anos: 600 a 800 mg/dia, em duas ou três doses.
- Crianças maiores de seis anos: 300 mg a 1 g, três vezes ao dia.

As doses diferem dependendo do investigador. Devido à longa meia-vida, doses de carga de brometos não são recomendadas. A eficácia do tratamento deve ser avaliada em duas a três semanas.

Absorção

- Brometos são solúveis em água e facilmente absorvidos a partir do trato gastrointestinal. A concentração máxima no plasma ocorre em aproximadamente 90 minutos.

Distribuição e metabolismo

- Brometos são encontrados no organismo na mesma distribuição que os cloretos. Inicialmente, os íons de brometo substituem os íons cloreto e fazem a quantidade de cloreto perdida na urina aumentar até o equilíbrio ser atingido. O íon brometo facilmente atravessa a placenta e passa para o leite materno, podendo causar hipotonia fetal, irritabilidade e depressão neurológica quando utilizado durante a gravidez ou amamentação. Os compostos de brometo não sofrem metabolismo.

Eliminação

- São eliminados principalmente através dos rins, embora uma menor quantidade seja eliminada nas fezes, suor, saliva, leite materno e lágrimas. Semelhantemente para os íons cloreto, os íons brometo são reabsorvidos pelos túbulos renais. A depuração renal foi medida a $267 \pm 1,7$ mg/kg/dia. A meia-vida de eliminação varia entre 10,5 e 14 dias, de modo que a concentração estável da medicação não é atingida por 40 a 50 dias.

Nível sérico

- O intervalo terapêutico das concentrações séricas de brometo foi relatado por diferentes investigadores, que nem sempre estão de acordo.

Interações

- Pelo fato de não serem metabolizados, os brometos não têm o número de interações medicamentosas que é comum a outros FAEs. A interação mais significativa dos brometos é a interação medicamento-alimento com o íon cloreto. Quando o cloreto de sódio é ingerido sob a forma de sal de mesa, o íon cloreto desloca o íon brometo, não permitindo que os brometos se acumulem no organismo como esperado. Portanto, recomenda-se que a ingestão de cloreto de sódio se mantenha constante durante o tratamento com brometo de sódio. Essa interação tem sido usada em casos de toxicidade aos brometos, quando grandes quantidades de cloreto de sódio ou cloreto de amônio são administradas para acelerar a excreção dos brometos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos dos brometos são significativos e potencialmente fatais, sendo necessário monitorar os níveis séricos para tratar com segurança a epilepsia. Os problemas mais comumente vistos envolvem SNC, pele e trato gastrointestinal.

Sistema nervoso central

- Sonolência é o sintoma mais frequente e parece estar relacionado com a dose. Sonolência excessiva deve ser uma indicação para obter o nível sérico do brometo. A sonolência é associada a níveis séricos maiores que 20 mEq/l.
- Bromismo é o termo utilizado para descrever os sintomas associados com níveis elevados

de brometo de sangue. Os sintomas variam de leves, como cansaço e falta de concentração, para outros muito mais graves. O bromismo grave ocorre em concentrações superiores a 200 mg/100 ml e pode se manifestar como agitação, dor de cabeça, delírio e demência, que pode ser acompanhada por alucinações. Outros sinais neurológicos podem ser observados, como hiporreflexia, perda dos reflexos pupilares, papiledema, aumento da pressão do LCR, alentecimento da atividade elétrica cerebral e perda do reflexo de vômito. O tratamento consiste em suspender a medicação, elevar a ingestão de cloreto de sódio e a hidratação e administrar diuréticos. A hemodiálise pode ser necessária em casos graves ou refratários.

Alterações cutâneas

- Podem ocorrer erupções acneiformes e lesões granulomatosas. Erupções acneiformes geralmente ocorrem na face, podendo se espalhar sobre o pescoço, o peito e os braços. A medicação deve ser descontinuada. As lesões granulomatosas, chamadas de bromodermas, caracterizam-se por abscessos intraepidérmicos e extenso infiltrado no local dessas erupções. Não são dose-relacionadas e respondem à suspensão da medicação.

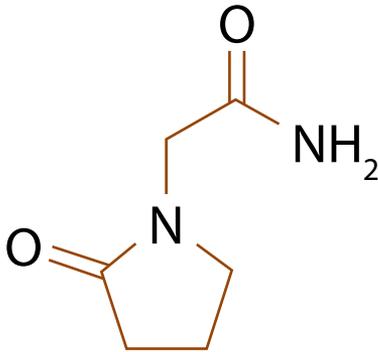
Alterações gastrointestinais

- Perda de apetite e emagrecimento são frequentes em pacientes com concentrações elevadas de brometo. Em casos de bromismo, os sintomas incluem boca seca e língua áspera e dolorida.

Efeitos geniturinários e gravidez

- Como originalmente descrito, brometos podem causar diminuição da libido ou impotência.

Piracetam



Piracetam. Fórmula empírica: $C_6H_{10}N_2O_2$.

As epilepsias mioclônicas progressivas evoluem com abalos mioclônicos incapacitantes e resistentes ao tratamento.

O piracetam (2-oxo-pirrolidina acetamida) é um derivado do neurotransmissor GABA e apresenta um potencial considerável no tratamento de mioclonias. Até o momento, não foram descritas interações medicamentosas entre piracetam e outros FAEs⁶⁵.

Embora doses mais elevadas pareçam melhorar a resposta, um efeito claro dose-resposta não foi demonstrado e a dose ótima ainda não foi estabelecida.

Em um estudo duplo-cego realizado em 1998, observou-se clara melhora das mioclonias em pacientes com doença de Unverricht-Lundborg, em uma dose de 24 g/dia. Os autores observaram também melhora significativa e clinicamente relevante em testes de avaliação da deficiência motora, incapacidade funcional e avaliação global tanto pelo investigador quanto pelo paciente. A relação dose-resposta foi linear entre as doses diárias de 9,6 g, 16,8 g e 24 g de piracetam e melhora significativa na incapacidade funcional também foi observada nas doses mais baixas⁶⁶. Esses resultados foram semelhantes aos relatados anteriormente em um estudo duplo-cego realizado por Brown et al. em 1993⁶⁵.

Genton et al.⁶⁷ revisaram as publicações existentes sobre o uso de piracetam para tratar mioclonias corticais de várias etiologias e incluíram sua experiência pessoal em epilepsia mioclônica progressiva. Concluíram que os dois estudos duplo-cegos com placebo citados apresentaram resultados que permitem recomendar piracetam nos casos de mioclonias corticais. Variações individuais de dose (7 a 24 g por dia) existem, mas as respostas estão relacionadas com a dose, de modo que a dosagem deve ser aumentada até que o efeito ótimo seja obtido. A tolerabilidade após o uso em longo prazo de piracetam em doses elevadas foi muito boa, sem toxicidade ou efeitos adversos graves. Os efeitos adversos foram ocasionais, leves e transitórios. Em sua experiência com 12 pacientes com epilepsia mioclonia progressiva que receberam até 45 g de piracetam diariamente, adicionados ao tratamento antiepilético prévio, houve melhora acentuada sem efeitos adversos significativos. A melhora foi mantida por até sete anos⁶⁷.

O piracetam é uma medicação bem tolerada. Os efeitos adversos são raros e, na maioria das vezes, leves e transitórios. Alguns pacientes podem apresentar cansaço, insônia transitória, ansiedade, irritabilidade, cefaleia, agitação, nervosismo, tremor e hiperinesia. Outros efeitos adversos incluem ganho de peso, depressão clínica, fraqueza, aumento da libido e hipersexualidade.

Deve-se evitar a retirada súbita do medicamento, pois pode causar crises de abstinência. Ainda não foi descrito o mecanismo pelo qual piracetam exerce seu efeito.

O uso de piracetam pode melhorar mioclonias corticais de qualquer etiologia, como tratamento adjuntivo aos FAEs existentes ou em monoterapia, ocasionando melhora da incapacidade e da qualidade de vida. Deve ser fortemente considerado no tratamento de pacientes com mioclonias corticais de difícil controle.

Referências bibliográficas

1. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull.* 1921;2:307.
2. Swink TD, Vining EPG, Freeman JM. The ketogenic diet: 1997. *Adv Pediatr.* 1997;44:297-329.
3. Wheless J. The ketogenic diet: fact or fiction. *J Child Neurol.* 1995;10:419-23.
4. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:500-6.
5. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol.* 1998;55(11):1433-7.
6. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet – 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics.* 1998;102:1358-63.
7. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, et al. The ketogenic diet: a 3- to 6- year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics.* 2001;108:898-905.
8. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304-17.
9. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol.* 2006;21:193-8.
10. Klepper J, Leiendecker B. Glut 1 deficiency syndrome, 2007 update. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:707-16.
11. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. *Studies in patients with identical mutations. Neurology.* 1997;49(6):1655-61.
12. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005;46:1810-9.
13. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, et al. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia.* 2007;48: 77-81.
14. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, et al. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:1072-5.
15. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Develop.* 2006; 28:358-65.
16. Kang HC, da Chung E, Kim DW, et al. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45:1116-23.
17. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pysik P, et al. Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children. *JAMA.* 2003;290:912-20.
18. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, et al. Kidney stones and ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol.* 2007;22:375-8.
19. Vining EP, Pysik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:796-802.
20. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:978-81.
21. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev.* 2013 Nov 19.
22. Conry JA. Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. *Epilepsia.* 2004;45(suppl. 5):S12-S6.
23. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):712-7.
24. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006;71(2-3):135-41.
25. Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: a study on 233 patients. *J Neuroimmunol.* 2009;211(1-2):120-3.
26. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol.* 2009;66(4):458-64.
27. van Engelen BG, Renier WO, Weemaes CM. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(suppl.):S72-S5.

28. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, et al. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia*. 2007;48:1739-49.
29. Ariizumi M, Baba K, Hibio S, et al. Immunoglobulin therapy in the West syndrome. *Brain Develop*. 1987;9(4):422-5.
30. Illum N, Taudorf K, Heilmann C, et al. Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuroepidemiology*. 1990;21(2):87-90.
31. van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, et al. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first doubleblind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res*. 1994;24(3):162-6.
32. Türkay S, Baskin E, Dener S, et al. Immune globulin treatment in intractable epilepsy of childhood. *Turkish J Pediatrics*. 1996;38(3):301-5.
33. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908.
34. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs*. 2005;7:377-89.
35. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci*. 2003;24:S239-S43.
36. Geng J, Dong J, Li Y, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy (review). *The Cochrane Collaboration*. John Wiley & Sons, 2011.
37. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. *Physiol Rev*. 1989;69:1170-98.
38. Said HM. Recent advances in carrier-mediated intestinal absorption of water-soluble vitamins. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:419-26.
39. Nunes ML, Mugnol F, Bica I, et al. Pyridoxine dependent seizures associated with hypophosphatasia in a newborn. *J Child Neurology*. 2002;17:222-4.
40. Yamamoto H, Sasamoto Y, Miyamoto Y, et al. A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia. *Pediatr Neurol*. 2004;30:216-8.
41. Kang JH, Hong ML, Kim DW, et al. Genomic organization, tissue distribution and deletion mutation of human pyridoxine 5'-phosphate oxidase. *Eur J Biochem*. 2004;271:2452-61.
42. Mills PB, Surtees RA, Champion MP, et al. Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1077-86.
43. Walker V, Mills GA, Peters SA, et al. Fits, pyridoxine, and hyperprolinaemia type II. *Arch Dis Child*. 2000;82:236-7.
44. Farrant RD, Walker V, Mills GA, et al. Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid. Increased risk of vitamin B6 deficiency and seizures in hyperprolinemia type II. *J Biol Chem*. 2001;276:15107-16.
45. Baxter P. Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum. *Biochem Biophys Acta*. 2003;1647:36-41.
46. Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006;12:307-9.
47. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90:512-5.
48. Been JV, Bok LA, Andriessen P, et al. Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands. *Arch Dis Child*. 2005;90:1293-6.
49. Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999;81:431-3.
50. Baxter P, Griffiths P, Kelly T, et al. Pyridoxine-dependent seizures: demographic, clinical, MRI and psychometric features, and effect of dose on intelligence quotient. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:998-1006.
51. Chou ML, Wang HS, Hung PC, et al. Late onset pyridoxine-dependent seizures: report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 1995;36:434-8.
52. Rating D, Wolf C, Bast T for the Sulthiame Study Group. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2000;41(10):1284-8.
53. Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, et al. Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study). *Eur J Ped Neurol*. 2013;17:507-14.

54. Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, et al. Sulthiame add-on therapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3.
55. Bergstrom WH, Garzoli RF, Lombroso C, et al. Observations on metabolic and clinical effects of carbonic anhydrase inhibitors in epileptics. *Am J Dis Child.* 1952;84:71-3.
56. Resor SR, Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 1990;40:1677-81.
57. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, et al. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:746-9.
58. Katayama F, Miura H, Takanashi S. Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies. *Brain Dev.* 2002;24:150-4.
59. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. *Ped Neurol.* 1999;21:523-8.
60. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. *J Child Neurol.* 1990;5:65-7.
61. Balcar VJ, Erdo SL, Joo F, et al. Neurochemistry of GABAergic system in cerebral cortex chronically exposed to bromide in vivo. *J Neurochem.* 1987;48:167-9.
62. Livingston S, Pearson PH. Bromides in the treatment of epilepsy in children. *Am J Dis Child.* 1953;86:717-20.
63. Boenigk HE, Saelke-Treumann A, May T, et al. Bromides: useful for treatment of generalised epilepsies in children and adolescents? *Cleve Clin J Med.* 1989;56:S272.
64. Steinhoff BJ, Kruse R. Bromide treatment of pharmaco-resistant epilepsies with generalized tonic-clonic seizures: a clinical study. *Brain Dev.* 1992;14:144-9.
65. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord.* 1993;8:63-8.
66. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:344-8.
67. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32(suppl. 1):S49-S53.



Parte 6

A programação terapêutica

19. Quando iniciar o tratamento com fármacos antiepiléticos

Jaderson Costa da Costa

20. Estratégias medicamentosas nas epilepsias parciais: papel dos diagnósticos sindrômico e subsindrômico

André Palmimi

Érika Viana

21. Quando interromper o tratamento

Luciano de Paola

22. O tratamento em condições especiais

Íscia Lopes Cendes

Fernando Cendes

23. Epilepsias refratárias

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Quando iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos?

Jaderson Costa da Costa

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

TRATAR OU NÃO TRATAR!

Casca: He fell down in the market-place, and foamed at mouth, and was speechless.

Brutus: 'Tis very like - he hath the falling sickness.

Julius Caesar, ato I, cena II

William Shakespeare

Neste capítulo, será abordado quando se deve iniciar o tratamento, considerando as diferenças regionais, os prós e contras do tratamento, alguns estudos sobre a primeira crise e o risco de recorrência, fatores importantes na decisão e o que fazer enquanto se aguarda a definição do diagnóstico.

Trata-se de um tema controvertido. Na literatura médica, ninguém se posiciona claramente quanto à decisão de tratar ou não tratar a primeira crise. Provavelmente, essa falta de definição seja uma consequência da diversidade de fatores que devem ser ponderados antes de se iniciar o tratamento com fármacos antiepilépticos (FAEs). Veja a seguir os fatores mais importantes a serem considerados no início do tratamento.

Tratamento da primeira crise não provocada: diferenças regionais

O critério para iniciar o tratamento com FAEs varia consideravelmente de acordo com cada país

e entre os médicos. No Reino Unido, uma crise isolada não é tratada^{1,2}. Estima-se em 15% os que recebem FAEs no Reino Unido^{3,4}. Nos Estados Unidos, a maioria (aproximadamente 70%) é tratada com FAEs⁵. Será que a literatura que os médicos do Reino Unido e os norte-americanos leem são diferentes? Provavelmente não. Existem outros fatores que devem ser considerados, como os aspectos médico-legais, as questões locais de julgamento da conduta do médico (o bom e o mau médico), o impacto psicossocial e as diferenças extremadas entre os índices de recorrência.

Aspectos médico-legais, como o processo médico, às vezes possibilitam que o médico trate mais precocemente e com maior facilidade.

Questões locais, como, em algumas regiões, a recorrência de crises, podem levar ao julgamento de que o médico não é tão capaz.

Em relação ao impacto psicossocial das crises, sabe-se que uma crise em um indivíduo que mantém uma atividade pública eminente pode

ter maior repercussão e pressionar para um tratamento mais precoce.

Por último, ao analisar a literatura, são preocupantes os diferentes índices de recorrência apresentados por diversos autores, havendo discrepâncias importantes. Caso a decisão médica se baseie somente nos índices de recorrência, tal profissional estará confortável tanto com a literatura que corrobora índices muito baixos (27%) e, portanto, induz ao não tratamento da primeira crise quanto com a literatura que ratifica índices muito elevados (81%) e, portanto, induz ao tratamento precoce.

Aspectos que influenciam a decisão de iniciar o tratamento

- Diferenças regionais.
- Aspectos médico-legais.
- Aspectos relacionados à prática médica local.
- Impacto psicossocial das crises.
- Índices de recorrência de 27% a 81%.

SEIZURES BEGET SEIZURES GOWERS, 1881

Mas o que está por trás dessa preocupação? A afirmação de Gowers, em 1881, de que crises “atraem” crises, está cristalizada no inconsciente e a preocupação que todos têm é que eventualmente essa primeira crise poderá “atrair” novas crises! Em humanos, não existem evidências de que crises “atraiam” crises ou que epilepsia seja uma doença progressiva⁶.

Qual o risco de recorrência após uma primeira crise? Na tabela 1 estão listados os autores dos estudos, a população estudada (amostra), o tipo de estudo (retro ou prospectivo), a idade dos pacientes, o tempo de seguimento e a recorrência. Esses estudos epidemiológicos mostram que os valores variam de 27% a 81%. Observe que os dados são divergentes, mas os estudos são diferentes, assim como as amostras e o tempo de seguimento. Na realidade, a tentativa de considerar tais estudos semelhantes é similar a comparar laranjas com tomates!

Tabela 1. Índices de recorrência de crises epiléticas na literatura médica⁷

Autores	População estudada	Tipo de estudo	Faixa etária	Tempo de seguimento	Recorrência (%)*
Thomas ⁸	Pacientes de serviço de eletroencefalograma	Retrospectivo	Crianças e adultos	3,5 a 8,5 anos	27%
Costeff ⁹	Crianças de clínica pediátrica	Retrospectivo	Crianças	33 a 60 meses	50%
Saunders e Marshall ¹⁰	Pacientes de serviço de eletroencefalograma	Retrospectivo	Adolescentes e adultos	10 a 52 meses	33%
Blom et al. ¹¹	Crianças de clínica pediátrica	Prospectivo	Crianças	3 anos	59%
Cleland et al. ¹²	Pacientes de clínica neurológica	Retrospectivo	Adolescentes e adultos	3 a 10 anos	39%
Hauser et al. ⁵	Pacientes de quatro hospitais	Prospectivo	Crianças e adultos	6 a 55 meses	27%
Goodridge e Shorvon ¹³	Prontuários médicos	Retrospectivo	Crianças e adultos	0 a mais de 15 anos	81%

Autores	População estudada	Tipo de estudo	Faixa etária	Tempo de seguimento	Recorrência (%) [*]
Elwes et al. ¹⁴	Pacientes atendidos em um hospital após primeira crise tônico-clônica generalizada	Prospectivo	Crianças e adultos	1 a 69 meses	71%
Camfield et al. ¹⁵	Serviço de eletroencefalograma após primeira crise	Retrospectivo	Crianças	Média de 31,4 meses	52%
Annegers et al. ¹⁶	Prontuários médicos	Retrospectivo	Crianças e adultos	Até 10 anos	56%
Hopkins et al. ³	Pacientes atendidos em hospital com crises, sem doença neurológica prévia	Prospectivo	Adolescentes e adultos	Até 3 anos	52%
Hart et al. ⁴	Pacientes de clínico geral	Predominantemente prospectivo	Crianças e adultos	2 a 4 anos	78%
First Seizure Trial Group ¹⁷	Pacientes de 35 hospitais após primeira crise tônico-clônica generalizada	Prospectivo	Crianças e adultos	Até 3 anos	51% não tratados e 25% tratados
Shinnar et al. ¹⁸	Pacientes de três hospitais e clínica privada	Prospectivo	Crianças	2 a 8 anos	44%

* Considerado o maior seguimento.

Não existem evidências de que crises “atraiam” crises!

As diferenças nos índices de recorrência publicados provavelmente se devam a diferentes metodologias empregadas.

Portanto, a crítica que se faz a esses estudos envolve vários aspectos, como qual a população estudada? Houve um estudo dos diferentes tipos de crises? Qual foi o período entre a primeira crise e o início do estudo? Qual a duração do seguimento? Utilizaram-se FAEs? Foram avaliados fatores de risco como lesões estruturais, anormalidades no eletroencefalograma e/ou no exame neurológico, história familiar de crises, antecedentes de crise convulsiva febril e presença de paralisia de Todd?

Assim, em 14 estudos realizados entre 1959 e 1996, incluindo adultos e crianças, a recorrência variou de 27% a 81% (Tabela 1).

Recorrência após a primeira crise em crianças

O risco de recorrência geral em crianças é de 42%, sendo 53% a maior até os seis meses, até um ano, 69%, e até os dois anos, 88%. A recorrência cumulativa foi de 29% no primeiro ano, 37% no segundo ano, 42% no quinto ano e 44% no oitavo ano. Somente 3% recorreram após cinco anos¹⁸. Isso mostra como é diferente considerar estudos que só avaliam um ou dois anos de seguimento e aqueles que avaliam cinco anos de seguimento.

Quanto à etiologia das crises, as sintomáticas remotas, ou seja, aquelas secundárias a uma lesão não progressiva do sistema nervoso, apresentam quase o dobro de recorrência (68%) das crises criptogênicas (37%)¹⁸. Deve-se salientar que este estudo foi publicado antes da nova classificação que separa as criptogênicas das idiopáticas. Por-

tanto, nessa casuística estão incluídas as crises benignas idiopáticas da infância, o que contamina essa avaliação. Talvez, por isso, o EEG anormal e a crise inicial durante o sono sejam fatores relacionadas a maiores índices de recorrência. Como nas crises idiopáticas da infância com paroxismos centro-temporais, a maioria das crises ocorre durante o sono (72,2%; tabela 2) e o EEG evidencia anormalidades paroxísticas nas áreas centrotemporais. Não causa admiração o fato de EEG anormal e crises durante o sono estarem associados a maior recorrência (Tabela 2).

Tabela 2. Horário de ocorrência das crises na epilepsia benigna da infância com paroxismos centro-temporais.

Ocorrência das crises	Da Costa e Palmini* ¹⁹	Lerman e Kivity ²⁰	Loiseau et al. ²¹
Sono	72,2%**	76%	76,8%
Sono e vigília	11,1%	17%	23,2%
Vigília	16,7%	7%	--

*Pacientes de clínica privada; **31,8%: entre 21 e 3 horas; 9,1% entre 3 horas e 1 minuto e 4 horas; 54,5% entre 5 e 8 horas; 4,6% às 15 horas (sesta).

Na crise sintomática remota, os fatores relacionados à maior recorrência foram crise convulsiva febril prévia e idade de início das crises antes dos três anos¹⁸. O EEG anormal relaciona-se à maior recorrência, sendo esse risco duas vezes maior que naqueles com EEG normal. Mais uma vez, deve-se salientar que talvez essa diferença deva-se às crises benignas idiopáticas com EEG anormal (paroxismos centrotemporais)²². Tal fato deve ser considerado, pois 25% das epilepsias da infância são benignas com paroxismos centrotemporais, portanto é muito provável que essa forma contamine as estatísticas. Deve-se salientar que se trata da primeira crise, portanto não é epilepsia. Entretanto, toda epilepsia começa com uma primeira crise!

As crises generalizadas tônico-clônicas têm um índice de recorrência de 44%, as parciais com-

plexas, 79%, e as crises de ausência, crises atônicas, mioclônicas e espasmos infantis apresentam recorrência de praticamente 100%¹⁵.

Recorrência em crianças

O risco de recorrência geral é de 42%, sendo maior nos primeiros seis meses.

As crises sintomáticas remotas apresentam maior índice de recorrência.

EEG anormal e crise inicial durante o sono se relacionam a maior índice de recorrência.

A recorrência é maior para as crises de ausência, atônicas, mioclônicas e espasmos infantis (100%), seguidas pelas crises parciais complexas (79%).

Fármacos antiepilépticos modificam a recorrência em crianças?

Alguns estudos mostram que FAEs não modificam a recorrência¹⁵ e outros estudos randomizados e controlados demonstram redução na recorrência de até 50%²³.

Em um estudo metanalítico de 16 estudos realizado por Berg e Shinnar²⁴ para avaliar o risco de recorrência após uma primeira crise, evidenciou-se que a etiologia e o EEG foram os maiores indicadores de recorrência.

Risco de recorrência após a primeira crise

A etiologia das crises e o EEG são os maiores indicadores de recorrência.

Fatores importantes para a decisão:

- Fatores de risco para recorrência.
- Comprometimento neurológico prévio (sintomática remota).
- EEG com anormalidades epileptiformes.
- Tipo de crises.
- História familiar.
- Risco de traumatismos associados:

Em um estudo realizado por Buck et al.²⁵, evidenciou-se que as crises determinam trauma de crânio em 24% dos pacientes, queimaduras em 16%, traumatismo dentário em 10% e alguma fratura em 6%. O tipo de crise e o risco de trauma também devem ser considerados.

Risco associado a fármacos antiepiléticos

O risco de efeitos adversos inaceitáveis é de aproximadamente 30%²⁶. Deve-se considerar os efeitos no desenvolvimento e/ou aprendizado principalmente em crianças e considerar os efeitos psicológicos de um tratamento crônico e o custo financeiro.

Portanto, a decisão de tratar ou não a primeira crise deve ser individualizada e baseada no conhecimento dos riscos e benefícios. As informações epidemiológicas disponíveis servem somente como orientação quanto à probabilidade de recorrência.

Crítérios para iniciar o tratamento com fármacos antiepiléticos

- Ter estabelecido o diagnóstico de que se tratou de uma crise epilética e não uma crise pseudoepilética, como um episódio sincopal^{19,27}.
- Estar certo de que o risco de recorrência para esse paciente é elevado.
- Considerar o tipo de crise, a gravidade, o horário e o fator desencadeante.
- Considerar a possibilidade de realmente o paciente aderir ao tratamento²⁸.
- Após orientar o paciente e/ou familiares, considerar seu desejo.
- Considerar o impacto social de uma nova crise e, portanto, a ocupação do paciente.
- Só iniciar o tratamento com FAEs quando houver certeza do diagnóstico e do risco de recorrência elevado para o paciente, conside-

rando sempre seu desejo e/ou o dos responsáveis após os orientar adequadamente quanto aos riscos e benefícios.

- Lembrar que provavelmente se pode evitar que muitos pacientes tenham recorrência de crises, afastando os fatores desencadeantes, como medicamentos, álcool, febre, fotossensibilidade (TV, vídeos, discos, videogame), privação do sono, estresse emocional e alguns outros mecanismos reflexos.

Referências bibliográficas

1. Sander JWAS. Starting antiepileptic treatment. In: Duncan JS, Gill JQ (eds.). British Branch of the International League Against Epilepsy. Lecture notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend, 1995. p. 159.
2. Brodie MJ. Management of newly diagnosed epilepsy. In: Duncan JS, Gill JQ (eds.). British Branch of the International League Against Epilepsy. Lecture Notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend, 1995. p. 161.
3. Hopkins A, Garman A, Clarke C. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomography scanning in prediction of seizure recurrence. *Lancet*. 1988;721-6.
4. Hart YM, Sander JWAS, Johnson AL, et al. for the NGPSE (National General Practice Study of Epilepsy). Recurrence after a first seizure. *Lancet* i. 1990;336: 1271-4.
5. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, et al. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure. *N Engl J Med*. 1982;307:522-8.
6. Berg AT, Shinnar, S. Do seizures beget seizures? An assessment of the clinical evidence in humans. *J Clinical Neurophysiol*. 1997;14:102-10.
7. Hart YM. Principles of treatment of newly diagnosed patients. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. (eds.). *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 169-76.
8. Thomas MH. The single seizure: its study and management. *JAMA*. 1959;169:457-9.
9. Costeff H. Convulsions in childhood: their natural history and indications for treatment. *N Engl J Med*. 1965;273:1410-3.
10. Saunders M, Marshall C. Isolated seizures: an EEG and clinical assessment. *Epilepsia*. 1975;16:731-3.

11. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia*. 1978;19:343-50.
12. Cleland PG, Mosquera I, Steward WP, et al. Prognosis of isolated seizures in adult life. *Br Med J*. 1981;283:1364.
13. Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6,000. II. Treatment and prognosis. *Br Med J*. 1983;287:645-7.
14. Elwes RDC, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* ii. 1985;752-3.
15. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*. 1985;35:1657-60.
16. Annegers JF, Hauser WA, Elveback, LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979;20:729-37.
17. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology*. 1993;43:478-83.
18. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996; 98:216-25.
19. Da Costa JC, Palmmini A. Epilepsias refratárias em crianças. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 817-29.
20. Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood. A follow-up study of 100 recovered patients. *Arch Neurol*. 1975;32:261-4.
21. Loiseau P, Duche B, Cordova S, et al. Prognosis of benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: a follow up study of 168 patients. *Epilepsia*. 1988;29:229-35.
22. Scaramelli A, Trentin GA, Da Costa JC. Epilepsia e sono. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 1. São Paulo: Lemos, 1998. p. 707-19.
23. Musicco M, Beghi E, Solari A, et al. Effect of antiepileptic treatment initiated after the first unprovoked seizure on the long-term prognosis of epilepsy. *Neurology*. 1994;44(suppl. 2):S337-S8.
24. Berg AT, Shinnar S. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure. A quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965-72.
25. Buck D, Baker GA, Jacoby A, et al. Patient's experience of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:439-45.
26. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizure. *Lancet*. 1985;2:752-3.
27. De Paola L, Gates JR. Eventos não epiléticos. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 1. São Paulo: Lemos, 1998. p. 445-79.
28. Campos CJR, Alonso NB. Adesão ao tratamento e fracassos na terapêutica medicamentosa das epilepsias. In: Da Costa JC, Palmmini A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. V. 2. São Paulo: Lemos, 1998. p. 789-805.

Estratégias medicamentosas nas epilepsias parciais: papel dos diagnósticos síndrômico e subsíndrômico

André Palmini

Professor do Departamento de Medicina Interna da Divisão de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia e diretor científico do Programa Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Érika Viana

Neurologista, ex Residente da Divisão de Neurologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina e do Programa de Cirurgia da Epilepsia e Grupo de Estudos em Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, Rio Grande do Sul, Brasil.

Talvez a mais cabal demonstração da relevância dos diagnósticos síndrômico e subsíndrômico das epilepsias no planejamento de uma estratégia de tratamento, levando-se em conta a antecipada necessidade de doses elevadas de fármacos anti-epilépticos (FAEs) bem selecionados, advenha de um estudo francês¹ que recebeu grande atenção por parte da comunidade epileptológica internacional². O grupo da Salpêtrière, em Paris, avaliou, prospectivamente, as chances de controle completo das crises com FAEs em 1.696 pacientes que consultaram ambulatorialmente um serviço terciário de epileptologia, por um período de um a sete anos. Todos foram submetidos à extensa avaliação clínico-eletrográfica e também à ressonância magnética (RM). Em nível síndrômico, 82% dos pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas, mas apenas 45% dos pacientes com epilepsias parciais criptogênicas (sem lesão à RM) e 35% daqueles com epilepsias parciais sintomáticas, obtiveram controle completo das crises com FAEs por um período mínimo de um ano. Entretanto, talvez o dado mais valioso desse estudo relacione-se ao papel do diagnóstico subsin-

drômico na antecipação da resposta terapêutica. Por exemplo, entre os pacientes com epilepsia de lobo temporal, 31% daqueles sem esclerose hipocampal (criptogênicos), mas apenas 10% daqueles com esclerose hipocampal e 3% daqueles com lesão dupla (esclerose hipocampal + algum outro substrato patológico) obtiveram controle com medicação. Da mesma forma, apenas 24% dos pacientes com anormalidades do desenvolvimento cortical obtiveram controle completo. Por fim, esse estudo abordou um outro aspecto fundamental sobre o qual se baseiam as sugestões terapêuticas que serão apresentadas no presente capítulo, a saber, a questão da seleção das dosagens de acordo com os diagnósticos síndrômico e subsíndrômico das epilepsias. Mais da metade daqueles pacientes com epilepsias parciais, tanto criptogênicas quanto sintomáticas, que obtiveram controle completo das crises necessitaram de doses elevadas de FAEs, muitas vezes em politerapia. Exceto por epilepsia parcial associada à história de traumatismo cranioencefálico, em todas as subsíndromes de epilepsia parcial sintomática mais da metade dos pacientes que obtiveram con-

trole medicamentoso o fez com doses elevadas de um FAE ou com politerapia. Este artigo enfatiza a importância para o epileptologista dos diagnósticos síndrômico e subsíndrômico da epilepsia na construção da estratégia farmacológica visando ao controle das crises em pacientes com epilepsias parciais.

Tratar crises epiléticas e sua tendência à recorrência em pacientes com epilepsia é uma das atribuições mais frequentes dos neurologistas. Epilepsia é uma entidade com prevalência elevada^{3,4} e o grau de controle das crises com FAEs faz toda a diferença na vida de uma pessoa com epilepsia. Pacientes com crises bem controladas tendem a uma integração social adequada, enquanto aqueles com crises recorrentes, a despeito do uso de medicamentos, geralmente são relegados a um segundo plano na estratificação social. Assim, conhecer profundamente os FAEs, sua aplicação e os critérios que regem a seleção de esquemas de tratamento farmacológico para controlar crises epiléticas talvez seja uma das principais responsabilidades que um indivíduo assume quando decide ser neurologista. Do empirismo dos brometos à casualidade da descoberta do efeito antiepilético do valproato (VPA)⁵, a pesquisa científica está rapidamente evoluindo no sentido do desenvolvimento racional de FAEs, a partir de avanços no conhecimento de mecanismos intrínsecos aos agregados neuronais epileptogênicos^{6,7}. Assim, alguns “alvos” farmacodinâmicos que se correlacionam com redução da atividade epileptogênica já estão bem definidos, e os FAEs atualmente disponíveis provavelmente atuam por meio de um ou mais de uma série de mecanismos que reduzem a excitabilidade de agregados neuronais. Entre estes, incluem-se a redução de potenciais de ação repetitivos gerados pelo influxo de sódio, o aumento da atividade inibitória GABAérgica e a interferência na neurotransmissão de aminoácidos excitatórios, como glutamato e aspartato⁸. Muito embora seja inegável o avanço no conhecimento dos mecanismos de ação dos FAEs, os

parâmetros laboratoriais para definir que um determinado agente tem efeito antiepilético têm permanecido inalterados ao longo das últimas décadas e baseiam-se na propriedade de que fármacos reduzem a tendência e aumentam o limiar de crises induzidas experimentalmente pela injeção de pentilenotetrazol ou pela aplicação de eletrochoque em animais experimentais⁸. A decorrência direta disso é que ainda não se atingiu um estágio de desenvolvimento racional de FAEs baseado na etiologia (patologia) subjacente ao foco epilético. Esse aspecto será explorado ao longo deste capítulo, como uma das principais causas para o estágio ainda insatisfatório do arsenal terapêutico à disposição do neurologista para controlar as crises epiléticas. Existem duas maneiras de abordar clinicamente o tratamento de crises epiléticas, convivendo com as limitações inerentes ao desconhecimento de grande parte dos mecanismos fisiopatológicos e moleculares subjacentes a agregados neuronais epileptogênicos. Uma é aceitar de forma mais ou menos passiva as limitações e simplesmente selecionar fármacos e dosagens a partir de alguns padrões estabelecidos, como tipo de crises e obtenção de níveis séricos propostos como “adequados”. A outra abordagem, que será explicitada e detalhada neste capítulo, envolve uma postura ativa de selecionar fármacos, dosagens e combinações com base numa integração constante entre tipo de crises⁹, tipo de síndrome epilética¹⁰, além da presença, tipo e extensão de lesão estrutural subjacente (subsíndrome epilética). Além disso, será proposto que pacientes com uma mesma síndrome epilética sejam distribuídos ao longo de um espectro de severidade de epilepsia, devendo tal fato ser constantemente considerado na decisão sobre que dosagens atingir de determinados fármacos para obter controle adequado das crises¹¹. Deve-se enfatizar que a gravidade da epilepsia não varia apenas entre as diversas síndromes epiléticas, mas dentro de uma mesma síndrome. O reconhecimento ou não desse aspecto tem implicações práticas no grau

de controle das crises. Este capítulo, então, tentará abordar de forma prática essas e outras questões, procurando fornecer primariamente uma filosofia de abordagem no tratamento de crises epiléticas e também algumas sugestões práticas. Ao longo do capítulo serão mesclados dados e condutas bem estabelecidas com posturas derivadas da experiência prática dos autores. Sempre que factível, um e outro estarão claramente salientados e você, leitor, deverá fazer seu próprio julgamento a respeito da propriedade de algumas abordagens derivadas da experiência dos autores. Ao mesclar literatura com experiência pessoal, é possível contribuir um pouco mais para a abordagem prática do tratamento das epilepsias parciais. Primeiramente, serão apresentados alguns dados epidemiológicos sobre controle de crises epiléticas e uma breve discussão sobre aspectos conhecidos e desconhecidos que facilitam a ocorrência de crises em pacientes epiléticos. A seguir, serão discutidos brevemente alguns aspectos farmacológicos gerais. Para finalizar, há uma seção sobre as estratégias de seleção de fármacos, doses e combinações a partir daquela análise do cenário completo, envolvendo tipo de crise, síndrome, presença de lesão e distribuição do paciente ao longo do espectro de severidade na sua respectiva síndrome epilética.

Epidemiologia do controle das crises epiléticas nas epilepsias parciais

A experiência de ter ou presenciar uma ou mais crises epiléticas em um familiar próximo é universalmente descrita como um evento altamente traumático e que traz à mente a possibilidade de um problema muito sério, que poderá comprometer significativamente a qualidade de vida desse indivíduo. Aliás, o enorme receio de que crises epiléticas sinalizem uma vida de limitações e sofrimento é o principal responsável por

uma série de estigmas que acompanham os indivíduos com epilepsia, seus familiares e a população em geral. Ingredientes para isso não faltam: crises epiléticas ocorrem de forma imprevisível e suas manifestações, na maioria das vezes, têm um impacto social francamente negativo. Entretanto, a análise científica do prognóstico das epilepsias quanto às possibilidades de remissão ou controle altamente satisfatório com FAEs mostra um quadro muito mais otimista. Uma análise recente de 564 pacientes epiléticos acompanhados durante nove anos, de forma prospectiva, por clínicos gerais no Reino Unido, mostrou que mais de 85% obtiveram remissão ou controle completo das crises com FAEs por um período de três anos e 68%, por um período de cinco anos¹². Quando esses dados foram analisados à luz do tipo de crises, 80% dos pacientes com crises parciais e 91% daqueles com crises primariamente generalizadas obtiveram remissão durante, no mínimo, três anos. De modo interessante, mesmo quando os autores separaram os pacientes, de acordo com a provável etiologia da epilepsia, observou-se taxa elevada de remissão em todos os grupos. Por exemplo, 61% daqueles com epilepsia sintomática a um insulto remoto (grupo que engloba a maioria das epilepsias parciais) obtiveram remissão de cinco anos com o uso apropriado de FAEs. Uma outra forma de utilizar estudos populacionais como indicadores do prognóstico quanto ao controle das crises também foi proposta pelo mesmo grupo¹³, sugerindo quatro cenários prognósticos em relação às chances de controle das crises. Aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia têm uma condição muito leve, autolimitada, que remite em tempo relativamente curto, ou seja, após algum tempo os pacientes deixariam de ter epilepsia. Outros 30% desses pacientes têm crises facilmente controláveis com FAEs e, com tratamento adequado, permanecem longos anos em remissão. Um terceiro grupo, englobando aproximadamente 20% dos pacientes com epilepsia, tem uma forma de mais difícil controle, necessitando,

em geral, de doses elevadas de um ou mais FAEs, e, apesar disso, tendem a ter crises recorrentes de tempos em tempos (mesmo que persistam em remissão a maior parte do tempo). Os demais 20% dos pacientes com epilepsia têm crises refratárias aos FAEs, ao menos com aqueles até agora disponíveis no mercado. Um estudo detalhado a respeito da epidemiologia do controle das crises foi mencionado na abertura deste capítulo¹ e merece atenção especial.

Por fim, um estudo multicêntrico recente que comparou diferentes práticas de prescrição de FAEs em três centros¹⁴ mostrou que a taxa de controle completo das crises foi muito similar – aproximadamente 65% –, independentemente do FAE de primeira linha escolhido [lamotrigina (LTG), carbamazepina (CBZ) ou fenitoína (PHT)].

Desencadeantes de crises: conhecidos e desconhecidos, evitáveis e inevitáveis

Antes de discutir o tratamento farmacológico da epilepsia parcial, é importante ressaltar o papel de uma série de fatores, estados fisiológicos ou eventos na ocorrência ou precipitação de crises em pacientes com epilepsia. Muitos desses fatores afetam universalmente a ocorrência de crises, enquanto outros interferem nas crises de alguns pacientes, mas não são generalizáveis.

Dois aspectos universalmente válidos são cruciais aqui. O primeiro é que as crises epiléticas ocorrem de forma imprevisível. Não se sabe o que exatamente determina que uma crise ocorra em um determinado dia, em uma dada hora, ou seja, mesmo que a tendência a crises epiléticas de repetição esteja, por definição, sempre presente em pacientes com epilepsia, as crises em si ocorrem de forma aleatória e provavelmente sua ocorrência envolva inúmeras modificações sutis no controle fisiológico da atividade elétrica de grupos neuronais epileptogênicos¹⁵. Essa

imprevisibilidade da ocorrência de crises está na própria essência do desconhecimento científico sobre os aspectos mais essenciais da epilepsia, e médicos e pacientes devem aprender a conviver com tais incertezas e minimizá-las. A aplicação de fórmulas matemáticas ligadas à teoria do caos¹⁶ poderá elevar a capacidade de prever a ocorrência de crises em pacientes epiléticos.

O segundo aspecto, com aplicação universal em pacientes com epilepsia, é que a baixa adesão ao tratamento com FAEs é um dos principais, senão o principal precipitante de crises^{17,18}. Esse fato aumenta a responsabilidade do neurologista ao prescrever o tratamento antiepilético. Não há dúvidas de que uma boa adesão ao tratamento está diretamente ligada a uma escolha apropriada do FAE, sua forma de introdução, as dosagens a serem atingidas e eventuais associações entre esses medicamentos. Problemas em cada uma dessas etapas, os quais podem gerar efeitos colaterais indesejáveis (porém evitáveis) ou baixa eficácia quanto ao controle das crises, interferem na adesão ao esquema prescrito. Além disso, uma série de outros fatores pode precipitar crises epiléticas em pacientes propensos, devendo-se identificá-los e evitá-los quando possível. Em algumas situações, a identificação desses fatores precipitantes poderá demandar o uso de algumas estratégias terapêuticas mais específicas. Por exemplo, mulheres em idade fértil, com epilepsia parcial, comumente referem aumento da frequência das crises no período menstrual. Muitas chegam a referir que as crises somente ocorrem nessa fase de seu ciclo menstrual. Algumas estratégias têm sido propostas para lidar com tal situação. A mais comumente utilizada é tentar ajustar as doses do FAE que a paciente já vem usando com vistas a protegê-la também durante o período perimenstrual. Em outras palavras, a ideia é oferecer um nível de proteção antiepilética que controle a excitabilidade neuronal anormal em todos os momentos, incluindo o aumento da epileptogenicidade promovido pelas oscilações nos níveis de hormônios

sexuais. Entretanto, algumas dessas pacientes já estão recebendo doses bastante elevadas de um ou mais FAEs, de forma que aumentos adicionais, ao longo de todo o mês, podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis. Nesses casos, segundo a literatura internacional^{3,19} e os resultados obtidos na prática diária, recomenda-se a associação de clobazam (CLB) intermitente, iniciando três a quatro dias antes da data provável da menstruação e persistindo por mais três a quatro dias a partir disso. Naquelas pacientes que já utilizam CLB, recomenda-se elevar 10 mg (um comprimido) na dose diária no período perimenstrual. Da mesma forma, uma série de pacientes referirá maior chance de ocorrer crises em períodos nos quais estejam dormindo pouco, tenham passado por momentos de tensão emocional ou ingerido bebidas alcoólicas. Deve-se estar atento a esses fatos e tentar realmente ajudar tais pacientes. Auxiliá-los não significa criticá-los ou proibi-los, de forma indiscriminada, a exporem-se a situações em que esses fatores potencialmente desencadeantes de crises estarão presentes. O neurologista deve procurar ajustar as doses dos FAEs utilizados para a eventual possibilidade de que os pacientes exponham-se a situações que possam desencadear crises epiléticas, o que envolve uma análise individual de cada caso.

Não foi descoberta ainda uma forma de imunizar as pessoas, epiléticas ou não, a períodos de tensão ou estresse emocional. Conflitos e preocupações são parte da experiência humana de estar vivo. Assim, de nada serve aconselhar os pacientes para que “não se incomodem”, “procurem evitar situações de tensão emocional” e recomendações do gênero. Se um determinado paciente está passando por uma fase emocionalmente difícil, o melhor a fazer é ajustar as doses do(s) FAE(s) para o proteger, mesmo quando sob estresse. Notadamente, um estudo sobre eventos vitais “estressantes” e frequência de crises em pacientes com epilepsia não verificou uma associação significativa entre as variáveis²⁰. Um outro cenário comum

é representado por adolescentes e adultos jovens com epilepsia parcial e graus variados de controle medicamentoso, mas que desejam participar de atividades sociais inerentes a sua faixa etária. Tal fato vai envolver, necessariamente, a ingestão eventual de quantidades pequenas ou moderadas de bebidas alcoólicas e algumas noites com menos horas de sono. É muito difícil uma pessoa passar por uma adolescência normal sem vivenciar algumas dessas situações. Existem duas posturas possíveis. Uma é a que preconiza uma virtual proibição ao paciente de participar das atividades inerentes à sua faixa etária. Proíbe-se a ingestão de qualquer quantidade de bebidas alcoólicas e convencem-se os pais do adolescente de que ele deve dormir cedo para não elevar a frequência de crises. Isso tranquiliza o médico e os pais, mas cria um enorme conflito na vida do paciente, contribuindo muito para uma série de comorbidades psíquicas que esses jovens com epilepsia apresentam. A alternativa proposta é que se tente ajustar as doses de FAEs, da melhor forma possível, incluindo uma certa margem de segurança que acomode eventuais exposições a situações que potencialmente reduzam o limiar epileptogênico. Tal postura aumenta a adesão ao tratamento e induz no paciente a percepção de que suas características estão sendo respeitadas e o médico está fazendo todo o possível para diminuir o impacto funcional da epilepsia na sua vida. Por fim, um aspecto merece atenção especial. Muitas crianças (especialmente) com epilepsias parciais têm aumento da probabilidade de crises quando estão com febre. Não se trata de crianças com convulsões febris, mas com crises tanto na presença quanto na ausência de febre, mas nas quais o incremento da temperatura corporal ocasiona uma maior frequência de crises. Em um percentual significativo dessas crianças, encontra-se uma causa bem definida para infecções recorrentes, em geral das vias aéreas superiores. Otites, faringoamigdalites ou sinusites de repetição frequentemente provocam febre e, em seguida, crises epiléticas. A correção de predisponentes anatômicos para es-

sas infecções recorrentes provoca grande melhora da situação e deve ser ativamente buscada. Além disso, pode-se discutir com os pais aumentos transitórios da dosagem dos FAEs durante a vigência das infecções. Uma alternativa é aplicar a mesma estratégia discutida anteriormente a algumas mulheres com exacerbação de crises no período perimenstrual, ou seja, o uso intermitente de CLB.

Princípios básicos de farmacocinética para o uso adequado de fármacos antiepilépticos e planejamento da dosagem

Como com qualquer medicamento, a disponibilidade biológica de um FAE para agir no SNC será determinada por um processo dinâmico que se inicia pelas variáveis ligadas à sua absorção, prossegue com sua distribuição nos diversos compartimentos corporais e culmina com os mecanismos para sua eliminação, por meio de processos metabólicos e excretórios. A ordenação temporal desses processos durante tratamento crônico por via oral, como no caso do tratamento da epilepsia, não deveria sugerir que se trata de passos estanques. Na realidade, à medida que um fármaco é absorvido, passa a ser distribuído e metabolizado de forma que esses processos praticamente coexistem no tempo. Sua divisão tem, principalmente, fins didáticos. O primeiro fator limitante da eventual ação de FAEs ingeridos por via oral é o percentual absorvido, bem como a velocidade de sua absorção enteral. Tal fato depende da hidro e lipossolubilidade do medicamento, bem como do pH gástrico no momento da ingestão. Como exemplo prático, é fundamental lembrar que a presença de alimentos no estômago retarda a absorção do VPA, enquanto aumenta a absorção da carbamazepina (CBZ)¹⁷. A velocidade da absorção determinará o tempo necessário para que o fármaco atinja sua concentração máxima. Ao mesmo tempo que é absorvido e entra

na circulação sistêmica, o fármaco passa a distribuir-se nos diversos tecidos corporais, novamente dependendo de seu grau de lipo e hidrossolubilidade e da proporção que se liga às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição (Vd), particular a cada fármaco, mede-se a partir da quantidade que sai da circulação sistêmica para distribuir-se nos tecidos²¹. Assim, Vd é uma espécie de medida “retrospectiva”: não indica um volume real, mas o volume no qual o fármaco deveria distribuir-se para explicar seu nível de desaparecimento da circulação. Essa distribuição do fármaco é responsável pela queda inicial de sua concentração sérica. Quanto maior o Vd, mais rápida será essa queda. Por exemplo, diazepam deve a seu grande Vd sua ação antiepiléptica de curta duração. O processo farmacocinético seguinte é a metabolização do fármaco, responsável por sua eliminação gradual do organismo. Quase todos os FAEs em uso corrente são biotransformadas (metabolizadas) por via hepática. Alguns metabólitos, produtos da biotransformação, têm efeito antiepiléptico, como é o caso notório da CBZ-10,11-epóxido²². Particularidades no metabolismo hepático dos FAEs serão os principais responsáveis pelo cuidado que se deve ter no planejamento da dosagem e, especialmente, no tocante a interações medicamentosas. O conceito de meia-vida biológica de um fármaco está intrinsecamente ligado a seu metabolismo hepático: a meia-vida biológica refere-se ao tempo necessário para que a concentração sérica do medicamento diminua em 50% após a absorção e a distribuição terem sido completadas. Assim, FAEs com metabolização mais rápida terão meia-vida menor e, com isso, determina-se a necessidade de administrações mais frequentes. O metabolismo hepático é efetuado por meio de sistemas enzimáticos, os quais são sensíveis a diferentes fatores, principalmente disfunção hepática, e à influência de outros fármacos, particularmente outros FAEs. Alguns medicamentos são indutores enzimáticos, ativando o sistema. Quando usados

em combinação, aceleram a eliminação do outro medicamento, reduzindo sua meia-vida. Outros fármacos são inibidores enzimáticos, reduzindo a velocidade de metabolização de um outro medicamento usado em associação, aumentando, assim, sua meia-vida. Essa característica de os FAEs interferirem no metabolismo uns dos outros, no nível dos sistemas enzimáticos hepáticos, é a principal responsável pela maior incidência de efeitos colaterais tóxicos e pouca eficácia do controle de crises com esquemas politerápicos. O corolário dessa constatação é que o tratamento monoterápico tem marcadas vantagens farmacocinéticas. Além disso, estudos controlados mostraram que as vantagens adicionais em termos de controle de crises com esquemas politerápicos são pouco significativas e, geralmente, não compensam os efeitos indesejáveis discutidos anteriormente²³. Deve-se reservar a politerapia a situações bem específicas, que serão discutidas mais adiante. Com base nos aspectos discutidos antes, pode-se estabelecer os princípios que devem ser considerados para planejar a dosagem de um determinado FAE. O objetivo final é atingir e manter níveis séricos elevados o suficiente para proteger o paciente do risco de crises, sem que efeitos colaterais tóxicos sejam induzidos. Isso é obtido, principalmente, por meio do conhecimento da meia-vida biológica do fármaco e do potencial efeito farmacocinético da interação com outros fármacos (se tal fato for inevitável). Uma regra prática é que o intervalo de dose deveria corresponder à metade da meia-vida do FAE. Com isso, o paciente protege-se de um eventual atraso na ingestão do medicamento e até mesmo de se esquecer de ingeri-lo. A prática de prescrever o medicamento a intervalos de uma meia-vida possibilita que, próximo a cada tomada, seus níveis séricos estejam perigosamente próximos do limite inferior do assim chamado intervalo terapêutico^{17,18}. Como será visto mais adiante, o planejamento da dosagem dependerá muito da gravidade da epilepsia, analisada individualmente para cada paciente.

Níveis séricos: quando solicitar e como interpretar?

A determinação dos níveis séricos de FAEs gera várias confusões. A premissa básica é a de que as concentrações séricas dos FAEs deveriam situar-se dentro de um intervalo ou “faixa terapêutica”. Do ponto de vista estatístico, isso estaria associado ao controle adequado das crises. Assim, níveis séricos aquém da faixa terapêutica deixariam o paciente “desprotegido” no tocante ao controle de crises e níveis séricos acima da faixa terapêutica estariam associados a efeitos colaterais dose-dependentes. O corolário dessa premissa básica é que a determinação dos níveis séricos dos FAEs seria o “guia” para proceder-se a modificações na sua forma de administração, incluindo incrementos ou reduções nas dosagens. Entretanto, a experiência prática é outra, mostrando que modificações na administração dos FAEs devem ser exclusivamente determinadas pela resposta clínica do paciente no tocante ao controle de crises e aos eventuais efeitos adversos. Níveis séricos acima ou abaixo da faixa terapêutica não têm nenhum significado prático, a menos que o paciente não esteja com as crises controladas ou esteja apresentando efeitos colaterais tóxicos. É muito importante que o epileptologista tenha uma visão abrangente das síndromes epiléticas e compreenda que existe uma variabilidade muito grande entre os pacientes no que diz respeito à gravidade da condição epilética em cada síndrome. Como será visto mais adiante, em uma mesma síndrome, encontram-se pacientes com epilepsias mais leves e outros com crises mais resistentes à terapêutica. O estabelecimento das dosagens dos FAEs mediante determinação dos níveis séricos deve levar em conta essa variabilidade. Uma abordagem exclusivamente “laboratorial” – aumentando ou reduzindo a dosagem dos FAEs apenas pelo valor do nível sérico – frequentemente trará prejuízos ao paciente, complicando o controle de suas crises.

Aceitam-se como indicações para determinar os níveis séricos dos FAEs¹⁸: avaliar o grau de adesão ao tratamento, quando há suspeita de baixa adesão; determinar se a recorrência de crises no início ou durante o tratamento deve-se a níveis séricos “baixos” de um ou mais FAEs; determinar se o surgimento de sintomas sugestivos de toxicidade, incluindo distúrbios comportamentais, deve-se efetivamente a níveis séricos excessivamente elevados; determinar qual fármaco é responsável por efeitos colaterais tóxicos, quando mais de um FAE é usado.

Conduta prática das epilepsias parciais

Como se mencionou na introdução deste capítulo, é essencial transmitir uma abordagem prática do tratamento das epilepsias parciais que considere fatores identificáveis pela anamnese, pelos exames de imagem cerebral e pela evolução clínica do paciente. A abordagem inicia-se por um diagnóstico acurado do tipo de crises e da síndrome epiléptica e segue com a obtenção da maior quantidade possível de dados referentes à etiologia da epilepsia e à evolução do quadro desde o início das crises. O primeiro aspecto a salientar diz respeito ao fato de que é muito diferente tratar pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e pacientes com epilepsias “crônicas”. Conforme mencionado na seção sobre a epidemiologia do controle das crises, a maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tende a evoluir com formas leves da doença e o controle farmacológico das crises não costuma ser difícil. A simples seleção de um FAE seguro, em monoterapia e em doses medianas, costuma controlar as crises na maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada. Por outro lado, o grande desafio farmacológico está em obter o controle completo das crises naqueles que demonstraram não ter formas leves de epilepsia parcial e que evoluem com crises recorrentes, frequentemente refratárias

a alguns esquemas farmacológicos já testados a longo da vida, ou com controle intermitente das crises, ou seja, que estejam passando períodos com bom controle e períodos com recorrência de crises, necessitando modificar o tipo e/ou as doses de FAEs. É ao subgrupo de pacientes cujas crises persistem após o tratamento inicial com doses médias de um FAE bem selecionado, ou seja, aqueles 40% de pacientes que mostram clara tendência a evoluir de forma crônica, com chances não mais que razoáveis de remissão, que serão dedicadas as observações que se seguem.

Durante muito tempo, os estudos disponíveis mostravam CBZ como o FAE mais eficaz no controle das crises parciais, com ou sem generalização secundária^{23,24}. Muito embora alguns estudos não tenham mostrado diferença estatisticamente significativa quanto ao controle de crises parciais e secundariamente generalizadas entre CBZ, PHT e VPA²⁵⁻²⁷, estudos mais completos apontavam na direção de que CBZ seria o FAE mais eficaz no controle das crises parciais^{23,24}. Estudos mais recentes, ao incorporarem FAEs mais modernos, têm mostrado que oxcarbazepina (OXC) apresenta o mesmo potencial terapêutico de CBZ e pelo menos um grande estudo sugere que lamotrigina (LTG) pode ser considerada o FAE escolhido para crises parciais²⁸. Para a maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada, não faz muita diferença tratar as crises com PHT, VPA, CBZ, OXC ou LTG, pois o controle é obtido em um percentual de mais de 60% dos casos com qualquer um dos fármacos em monoterapia. Entretanto, pacientes com formas mais crônicas, graves e difíceis de epilepsia parcial respondem preferencialmente a doses elevadas de CBZ ou OXC quando comparadas a doses de semelhante magnitude de PHT ou VPA. Algumas síndromes e subsíndromes epilépticas estão significativamente mais representadas no grupo das epilepsias parciais com evolução mais crônica e outras no grupo daquelas epilepsias de mais fácil tratamento. Assim, incorporou-se a dimensão etiologia na abordagem terapêutica. Mais

especificamente, muito embora alguns pacientes com epilepsias associadas a lesões estruturais fixas, não progressivas e identificáveis por estudos de imagem por RM possam ter suas crises controladas de forma mais fácil, a maioria necessita de doses elevadas de FAEs, eventualmente de politerapia racional¹. Assim, pacientes com epilepsias neocorticais associadas a displasias corticais^{1,29}, lesões atróficas ou glióticas e pacientes com epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal^{1,30} frequentemente só são controlados com doses elevadas de FAEs, o que significa doses elevadas de CBZ, da ordem de 1.200 a 1.600 mg/dia (ou OXC 1.800 a 2.400 mg/dia) em mono ou politerapia racional (associadas, por exemplo, a 10 ou 20 mg de clobazam). Em alguns casos, entretanto, tem-se obtido um controle muito bom nessas epilepsias “crônicas” com a combinação cautelosa de VPA e LTG. Esse é um achado interessante, uma vez que essa combinação tem sido altamente eficaz no controle de crises generalizadas graves, como *drop attacks*³¹, e sua indicação também para crises parciais poderia ser discutível. Entretanto, o fato é que muitos pacientes que não respondem à combinação de CBZ ou OXC com clobazam podem ter excelente controle das crises com a associação de VPA e LTG, que demanda dois cuidados práticos muito importantes:

- Após algumas semanas ou meses de tratamento, vários pacientes desenvolvem um quadro de ataxia e outros sintomas cerebelovestibulares, necessitando reduzir (geralmente discretamente) as doses de um ou de ambos os fármacos (busca-se dose de VPA por volta de 1.500 mg/dia associada a uma dose de LTG da ordem de 150 a 200 mg/dia) frequentemente, essa combinação necessita que as doses de LTG sejam adicionalmente reduzidas em 25 a 50 mg, até controlar os efeitos colaterais. Outras vezes, pode ser necessária também uma discreta redução do VPA. Como o VPA aumenta muito os níveis séricos de LTG, esse cuidado com as doses é bem importante.

- Há o risco de se desenvolver reações imunológicas que podem ser graves, inclusive chegando à síndrome de Stevens-Johnson. O paciente deve ser alertado para interromper imediatamente a LTG se surgirem reações cutâneas e/ou febre.

Alguns desses conceitos, especialmente a maior probabilidade de que determinadas síndromes ou subsíndromes epiléticas sejam acompanhadas de maior probabilidade de refratariedade medicamentosa e, com isso, necessitem de uma abordagem farmacológica mais agressiva para que ao menos alguns pacientes consigam um controle satisfatório, têm sido recentemente corroborados por diversos estudos recentes, além daquele discutido em detalhes na abertura deste capítulo. Ao compararem pacientes com epilepsia de lobo temporal com e sem história de crises febris na infância, Kanemoto et al.³² mostraram que as chances de controle medicamentoso são muito menores naqueles pacientes nos quais história de crises febris complicadas (duração superior a 15 minutos ou parestesia pós-ictal) estava presente quando comparados àqueles sem história de crises febris na infância. Pacientes com crises febris simples tinham chances intermediárias de controlar as crises com medicação. Além disto, pacientes com epilepsias parciais que apresentam crises de queda súbita ao solo (*drop attacks*) têm alta taxa de refratariedade a FAEs³³. Uma outra forma de analisar essas questões seria imaginar que muitas formas de epilepsia parcial têm seus pacientes agrupados no extremo mais grave do espectro de controlabilidade das crises, enquanto outras formas têm seus pacientes distribuídos seja no extremo de mais fácil controle, seja de forma mais equilibrada ao longo desse espectro ou *continuum*. Nesse sentido, aqueles com epilepsias rolândicas e outras formas de epilepsias benignas⁴, pacientes com formas familiares de epilepsia de lobo temporal³⁴ ou epilepsia frontal autossômica dominante e crises noturnas³⁵, para citar apenas algumas delas, estão distribuídos no extremo de mais fácil controle; pacientes com epilepsias parciais criptogênicas ou associadas a algumas neoplasias

sias benignas estariam distribuídos de forma mais equilibrada ao longo do espectro (ou *continuum*) de controle, enquanto a maior parte daqueles com epilepsias neocorticais ou límbicas sintomáticas tenderia a ter crises de difícil controle. Esse conceito parece extremamente relevante, pois não se deve esperar controle adequado das crises desses últimos pacientes com doses médias de FAEs nem que CBZ em doses elevadas esteja incluída no esquema de tratamento. O que se observa frequentemente é que a não identificação desses pacientes leva a uma série de tentativas frustradas de tratamento, com a associação de múltiplos FAEs, geralmente em doses submáximas. A incorporação dos diagnósticos síndrômico e subsindrômico na decisão de como selecionar e utilizar FAEs eleva muito as chances de controlar as crises^{1,36,37}.

Uma vez caracterizada a refratariedade a doses elevadas (adequadas) de CBZ ou OXC em monoterapia, tenta-se politerapia racional que inclua CBZ ou OXC. Geralmente, opta-se por uma associação com clobazam¹⁹. Quando ineficaz, busca-se a associação de OXC ou CBZ com PHT ou VPA ou a troca pela associação de VPA com LTG. A partir dos resultados do SANAD, entretanto, muitas vezes se tem tentado combinar doses robustas de LTG (300 a 500 mg/dia) e clobazam (ou, algumas vezes, OXC). Não se costuma dar importância à mensuração de níveis séricos, pois, como foi indicado anteriormente, o conceito de níveis séricos é secundário àquele do tipo de síndrome epiléptica que se pretende tratar. Prefere-se o conceito de “doses máximas toleradas”³⁸ e interrompe-se a elevação das doses somente quando se obtém controle satisfatório ou surgem efeitos colaterais claramente indesejáveis.

Quando mesmo assim as crises persistem refratárias ao tratamento medicamentoso

Mesmo com uma abordagem correta em termos de seleção de FAEs, suas doses e associações

farmacológicas, por volta de 20% dos pacientes epilépticos (ou 50% daqueles com formas mais crônicas de epilepsia, que não respondem facilmente ao manejo com doses médias em monoterapia de um dos FAEs tradicionais) persistirão com crises refratárias ao tratamento medicamentoso^{13,23}. Tal fato tem diversas implicações teóricas e práticas, duas das quais merecem uma breve consideração. Em primeiro lugar, o percentual relativamente alto de pacientes com crises refratárias (especialmente caso se considere que a maioria é constituída por pacientes com formas sintomáticas de epilepsia parcial) mostra como se sabe pouco a respeito dos mecanismos causadores de atividade epileptogênica nos diferentes tipos de patologia cortical. Mais do que isso, ressalta o fato de que os paradigmas ainda hoje utilizados para identificar um fármaco como antiepiléptico são insatisfatórios segundo uma perspectiva “etiológica”. Não há razão para que os mecanismos celulares subjacentes à epileptogenicidade da esclerose hipocampal³⁹ sejam os mesmos que aqueles das displasias corticais⁴⁰, por exemplo, mas mesmo assim se abordam as crises epilépticas nas duas entidades de forma farmacologicamente idêntica. Assim, uma modificação no cenário atual - um nível insatisfatório de controle de crises em pacientes com epilepsias parciais sintomáticas - depende de uma mudança no paradigma do desenvolvimento de FAEs, que deve cada vez mais se basear no efeito antiepiléptico em modelos experimentais de “patologias corticais específicas”. Em segundo lugar, o neurologista deve ter um *approach* objetivo no que tange à identificação de pacientes com alto risco de refratariedade ao tratamento farmacológico. O diagnóstico síndrômico^{32,33,11} precoce e a instituição de uma terapêutica adequada, com base no que se propôs anteriormente, deve permitir a identificação de pacientes com crises refratárias após um período médio de dois a quatro anos (ou menos dois) de tentativas racionais de tratamento (e não de 20 a 40 anos, como é o quadro atual). Definida a intratabilidade medicamentosa, o paciente deve ser en-

caminhado a um centro especializado na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsias refratárias⁴¹. O tratamento cirúrgico da epilepsia parcial refratária tem passado por uma enorme transformação, e um significativo contingente de pacientes tem suas crises satisfatoriamente controladas após procedimentos cirúrgicos adequadamente indicados⁴². Não há mais por que condenar indivíduos com epilepsia a uma vida de privações e sofrimento quando os FAEs, utilizados de forma adequada e racional^{43,13}, não conseguem controlar as crises incapacitantes⁴².

Referências bibliográficas

1. Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51:1256-62.
2. Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically intractable epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology*. 1998;51:1243-5 [Editorial].
3. Duncan JS, Shorvon SD, Fish D. *Clinical epilepsy*. London: Churchill Livingstone, 1995.
4. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 2): S1-S3.
5. Brodie M. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. In: *Epilepsy: a Lancet review*. London, 1990. p. 20-5.
6. Avoli M. Gaba-mediated synchronous potentials and seizure generation. *Epilepsia*. 1996;37:1035-42.
7. Olsen RW, Avoli M. Gaba and epileptogenesis. *Epilepsia*. 1997;38: 399-407.
8. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 6):S4-S11.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
11. Palmieri A, Calcagnotto ME, Oliveira AJ. Drogas antiepilépticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos, 1996. p. 323-38.
12. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997;38:31-46.
13. Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. *The treatment of epilepsy*. London, Blackwell Science, 1996
14. Szoek C, Sills GJ, Kwan P, et al. Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: data from international pharmacogenetic cohorts. *Epilepsia*. 2009;50:1689-96.
15. Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. *Epilepsia*. 1997;38:853-8.
16. Gleick J. *Chaos*. New York: Penguin Books, 1987.
17. Engel J Jr. Antiepileptic drugs. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989a. p. 410-42.
18. Engel J Jr. General principles of treatment. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989b. p. 380-409.
19. Guberman A, Couture M, Blaschuk K, et al. Add-on trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. *Can J Neurol Sci*. 1990;17:311-6.
20. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:336-43.
21. Theodore W. Basic principles of clinical pharmacology. *Neurol Clinics*. 1990;8:1-13.
22. Theodore W. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs: selected topics. *Neurol Clinics*. 1990;8:177-91.
23. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:145-51.
24. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*. 1992;327:765-71.
25. Callaghan N, Kenny RA, O'Neil B, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients

- with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:639-44.
26. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ. Adult EPITEG Collaborative Group. A multi-centre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:682-7.
 27. Verity CM, Hosking J, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:97-108.
 28. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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*. 2007;369:1000-15.
 29. Palmini A, Gambardella A, Andermann F. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35 (suppl. 6):S57 - S71.
 30. Jackson G, Berkovic S, Tress B, et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1990;40(12): 1869-75.
 31. Machado VH, Palmini A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. *Epilepsia*. 2011;52:1303-10.
 32. Kanemoto K, Takuji N, Kawasaki J, et al. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;64:245-8.
 33. Tinuper P, Cerullo A, Marini A, et al. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;64:231-7.
 34. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40: 227-35.
 35. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;343: 515-7.
 36. Benbadis SR, Lüders HO. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia*. 1996; 37:1029-34.
 37. Palmini A, Calcagnotto ME. Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). *Epilepsia*. 2. ed. São Paulo, Lemos, 1996. p. 391-411.
 38. Elkis L, Bourgeois B, Wyllie E, et al. Efficacy of a second antiepileptic drug after failure of one drug in children with partial epilepsy. *Proceedings of the Sixth International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium, Bielefeld, Germany, 1995*.
 39. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;35:640-54.
 40. Spreafico R, Battaglia G, Arcelli P, et al. Cortical dysplasia: an immunocytochemical study of three patients. *Neurology*. 1998;50:27-36.
 41. Engel J. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334:647-52.
 42. Scheuer M, Pedley T. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med*. 1990;323:1468-74.

Quando interromper o tratamento

Luciano de Paola

Chefe do Serviço de Eletroencefalografia e Epilepsia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro – Centro de Atendimento Integral de Epilepsia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

A maior parte da prática médica é pontuada por intervenções positivas, ou seja, um fármaco ou procedimento é ativamente introduzido como instrumento de tratamento ou alívio para os males dos pacientes. Já o ato médico oposto, aquele que prevê a retirada de medicamentos ou suspensão de um procedimento, é intrinsecamente relacionado ao conceito de cura. Em outras palavras, a interrupção da intervenção médica antecipa necessariamente a noção de que a doença foi debelada. Justamente aí reside o grande dilema na condução dos casos de pacientes com crises epiléticas responsivas ao tratamento. Longos períodos de ausência de crises, na vigência do uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), devem ser interpretados como “remissão duradoura” (eventualmente não definitiva) ou “remissão terminal” (cura propriamente dita) das crises? Uma resposta sistematizada a essa pergunta implica esclarecer outros aspectos polêmicos relacionados à epilepsia. Qual é a sua história natural? Quais os fatores de risco relacionados à recorrência de crises após a retirada da medicação? Existem diferenças entre os fatores de risco em crianças e adultos? Qual é o risco do uso continuado da medicação antiepiléptica? A recorrência de crises implicaria uma epilepsia mais refratária? Qual é o período livre de crises ideal para considerar a retirada da medicação? As consequências psicossociais relacionadas

à recorrência de crises são mensuráveis? Finalmente, uma questão bastante específica: é segura e indicada a retirada das medicações antiepilépticas após cirurgias de epilepsia bem-sucedidas? Mesmo com o aprimoramento de tecnologias e o reconhecimento de potenciais biomarcadores, muitos desses aspectos permanecem sem solução satisfatória e o “dilema” é pontual, contínuo e cotidiano. A revisão a seguir tem por objetivo produzir algum embasamento para justificar e assumir, de forma compartilhada com pacientes e familiares, essa importante decisão no curso de seu tratamento.

Questões pungentes e respostas disponíveis

Certeza do diagnóstico: é mesmo epilepsia?

Qualquer consideração relacionada a manutenção ou interrupção de um tratamento específico envolve precipuamente a certeza do diagnóstico e, por extensão, a convicção sobre o tratamento efetivo. Apesar de relativamente estereotipados para um mesmo indivíduo, há grande variedade semiológica nos fenômenos epiléticos. A utilização de eletroencefalograma (EEG) de rotina como biomarcador de epilepsia pode ser frustrante pelas limitações de sensibilidade do método. Acha-

do de espículas em um primeiro EEG, em um caso suspeito, pode ocorrer em apenas 30% a 50% dos estudos. Estudos seriados, particularmente envolvendo o registro em sono, podem melhorar esses números, chegando a cerca de 80%¹. Da mesma forma, grafoelementos epileptiformes (mas não epileptogênicos) podem ocorrer em indivíduos assintomáticos, induzindo ao erro diagnóstico. Comportamentos bizarros, anteriormente considerados “patognomônicos de pseudocrises” (ou crises não epiléticas), perderam valor diagnóstico, uma vez que monitorações invasivas mostraram que tais manifestações podem traduzir epilepsias legítimas. Em contrapartida, monitorações ambulatoriais ou videoeletroencefalogramas (vídeo-EEG) permitiram o diagnóstico diferencial em várias condições que, por cursarem com real ou aparente perda de consciência, poderiam ser assumidas erroneamente como de natureza epilética. As consequências da falta de reconhecimento dos eventos não epiléticos podem ser catastróficas. Pessoas sem crises epiléticas podem ser submetidas inapropriadamente a regimes terapêuticos com FAEs, além de vivenciarem estigma social e prejuízo profissional associados ao diagnóstico de epilepsia; ainda maiores são os riscos dos pacientes com epilepsia legítima que recebem diagnósticos de distúrbios somatoformes ou simuladores. La France e Benbadis estimaram em sete anos a média de atraso no diagnóstico preciso de crises não epiléticas psicogênicas a um custo estimado de 100 a 900 milhões de dólares (anuais) em procedimentos médicos potencialmente desnecessários². Porém, o verdadeiro desafio diagnóstico e terapêutico são os chamados pacientes “mistos”, que apresentam crises epiléticas e não epiléticas em seu quadro clínico. O volume desse último contingente não pode ser menosprezado, já que corresponde a uma parcela de 10% a 60% da população acompanhada em centros especializados em atendimento terciário^{3,4}.

O diagnóstico de epilepsia pode ser particularmente frustrante nos estágios iniciais da sín-

drome. Em um estudo populacional, 21% dos pacientes de Sander⁵ apresentavam diagnóstico ainda incerto, após seis meses do início da pesquisa. Daí a necessária insistência nas anamneses com pacientes e familiares e na realização de exames complementares sempre que há persistência da dúvida.

As crises não epiléticas podem ser classificadas como fisiológicas e psicogênicas. Entre as primeiras, mais propensos à confusão são as síncopeces, os quadros de origem vascular (ataques isquêmicos transitórios) e os distúrbios tóxicos paroxísticos; entre as causas psicogênicas mais comuns, há transtornos somatoformes e factícios e simulações⁴.

Faz parte da boa prática confirmar o diagnóstico de epilepsia, sempre que possível, reservando as chamadas “provas terapêuticas” a situações de exclusão. Especificamente em relação a esta revisão, a opção pela descontinuidade da medicação antiepilética é indicação óbvia, ainda que deva ser monitorada nos casos em que o diagnóstico de epilepsia foi equivocadamente assumido.

História natural: qual é o prognóstico da epilepsia?

Sander⁵ definiu prognóstico em epilepsia como “a chance de uma remissão terminal, uma vez que um paciente tenha desenvolvido um padrão de crises recorrentes”. Essa chance tem sido cunhada de formas diferentes ao longo da história da epileptologia. Em 1881, Gowers sugeriu “tendência à autoperpetuação das crises epiléticas”, bem como o fato de que “sua cessação espontânea seria muito rara para que pudesse ser razoavelmente previsível”. Em 1968, Rodin acrescentou, de forma pessimista, que a “a condição – epilepsia – seria crônica e propensa à recorrência de crises em mais de 80% dos casos”. Esse aspecto foi revisado de forma sistemática nas últimas décadas. Uma uniformização de resultados mostrou-se problemática em função da

pouca homogeneidade das populações estudadas e dos diferentes protocolos de tratamento e tempos de seguimento. Apesar dessas dificuldades, a maior parte dos pesquisadores concorda com um cenário bastante mais animador em relação à remissão das crises. Existe certo consenso em torno do fato de que 70% a 80% dos pacientes com epilepsia atingirão uma chamada remissão terminal, enquanto 20% a 30% deles representarão casos refratários, a despeito de qualquer tratamento ministrado. Mais especificamente, estudos populacionais conduzidos em Rochester, Minnesota, mostraram que em seis anos, a partir do diagnóstico de epilepsia, 42% dos pacientes estavam sem crises por cinco anos, após dez anos, 61% estavam sem crises por cinco anos e após 20 anos, 70% dos pacientes estavam sem crises por cinco anos. Esse tipo de dado, replicado em outras séries, sustenta o conceito de que a maior parte dos pacientes, de fato, atingirá remissão de suas crises poucos anos após o estabelecimento do diagnóstico. O problema reside em estabelecer antecipadamente quem serão esses pacientes e quando atingirão a remissão de crises. Também indefinido é o verdadeiro papel dos FAEs (se é que existe algum) na remissão da epilepsia.

A melhor compreensão desses aspectos passa pelo conhecimento da história natural da epilepsia, sem e com tratamento. Em grande parte, a primeira é desconhecida. O desejo intrínseco de “tratar” torna altamente desconfortável a conduta expectante em pacientes que se apresentam à consulta após um evento tão impressionante quanto uma primeira convulsão. Acrescente-se a isso a justificável ansiedade dos pacientes e familiares e está criado o cenário ideal para iniciar a terapêutica antiepiléptica. Essa rotina, que se repete desde a introdução dos brometos em 1857, diminuiu substancialmente as populações de indivíduos não tratados disponíveis para estudo. Na verdade, estas são procedentes em grande parte de comunidades de países subdesenvolvidos, onde o tratamento não se encontra disponível de ime-

diato. Por esse motivo, os estudos são conduzidos em populações relativamente pequenas, propensas à elevada incidência de comorbidade, o que limita parcialmente algumas de suas conclusões. Em 1992, Placencia et al., citados por Sander⁶, desenvolveram um estudo no norte do Equador que culminou com a avaliação de 881 indivíduos com diagnóstico de epilepsia. Destes, apenas 15% estavam em tratamento e menos de um terço havia sequer recebido algum tipo de medicação em qualquer momento. Cerca de 46% desses pacientes apresentavam remissão duradoura de crises. Esses dados sugerem que os fármacos podem prevenir crises epiléticas sem que, de fato, alterem a história natural da epilepsia, que será de remissão em praticamente metade dos casos. A conclusão natural é que os medicamentos possivelmente não são necessários a partir de certo momento na evolução da epilepsia de pacientes selecionados. Evidentemente, poderiam ser retirados nesses casos específicos.

Já o curso da epilepsia tratada é mais bem documentado na literatura. Parte dos pacientes que apresentaram convulsão possivelmente apresentará uma segunda crise; o tratamento, então, será iniciado e a remissão será a regra para a maioria desses casos. A maioria dos trabalhos, com diferentes metodologias, descreve resultados em termos percentuais de pacientes livres de crises por um a cinco anos após o início da terapêutica. Cerca de 58% a 95% dos pacientes entrarão em remissão por pelo menos um ano, com números menos satisfatórios (16% a 43%) para aqueles com epilepsia manifesta por crises parciais complexas.

Sander⁶ considerou variáveis adicionais “novos FAEs” e “tratamento cirúrgico” no curso das epilepsias. O método empregado foi uma revisão sistematizada da literatura e a conclusão foi uma surpreendente reedição dos números conhecidos: cerca de 70% a 80% dos pacientes deverão entrar em remissão prolongada, em geral a partir do quinto ano.

Em uma revisão sistemática e abrangente, Shorvon e Luciano⁷ determinaram que 50% a 70% dos pacientes entrarão em remissões duradouras e acrescentaram um novo número: 40% poderão entrar em remissão mesmo sem o uso de fármacos antiepiléticos. Saliente-se que retardar o tratamento por qualquer motivo não implica, na opinião desses autores, mudança de curso prognóstico de suas epilepsias.

Muitas síndromes, muitos prognósticos: qual é o valor das classificações das epilepsias e síndromes epiléticas?

Como a maior parte dos sistemas de classificação disponíveis em Medicina, também a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas tem provado estar aquém do ótimo. A classificação das epilepsias deveria, idealmente, prover informação que permitisse (isoladamente ou como adjuvante) determinar o prognóstico, escolher o melhor fármaco e reconhecer os candidatos à cirurgia. Apesar de útil em muitas instâncias, uma substancial parcela de pacientes não pode ser adequadamente enquadrada nas categorias em utilização atualmente e, por extensão, perde-se esse dado na opção entre prosseguir ou interromper o tratamento antiepilético.

Parte das limitações da classificação de 1989⁸, que, em termos práticos, ainda permanece como a mais utilizada e difundida, é compreensível. Por definição, as “síndromes epiléticas” são agrupadas a partir de um conjunto de sinais e sintomas oriundos de história clínica, exame físico, características das crises, estudos de neuroimagem, avaliação neurofisiológica, perfil neuropsicológico, padrão evolutivo, resposta ao tratamento inicial e prognóstico, particularmente em relação à remissão e à recorrência de crises a curto, médio e longo prazos, com ou sem tratamento. Dessa forma, a riqueza de variáveis por si só torna difícil categorizar as epilepsias em um número limitado de síndromes.

Lüders enfatizou problemas relacionados à pouca praticidade da terminologia empregada nas classificações⁹. Uma de suas justificativas é a de que uma crise caracterizada por “olhar parado, irresponsividade, com duração de segundos até um minuto” pode ser rotulada como parcial complexa, no contexto de epilepsia do lobo temporal, ou de ausência, no contexto de epilepsia generalizada idiopática, conduzindo a definição diagnóstica para revisão de estudos de neuroimagem ou EEG. Ao menos uma alusão a limitações na classificação das crises epiléticas¹⁰ é também pertinente. Aqui, o mesmo aspecto pode ser observado em crises com “movimento tônico de ambos os membros superiores”, as quais poderiam traduzir “crises parciais”, no contexto do envolvimento da área suplementar motora, ou “crises generalizadas”, em um paciente com quadro de síndrome de Lennox-Gastaut. Dessa forma, fica clara certa fragilidade dessa classificação das crises epiléticas, a qual essencialmente constitui a base da classificação das epilepsias, em que é inserido o conceito de prognóstico.

Finalmente, mesmo em síndromes classicamente definidas, como crises de ausência na infância, há espaço para controvérsia. O primeiro aspecto pouco prático é o de que o termo “ausência” define ao mesmo tempo um tipo de crise e uma síndrome epilética, devendo ficar claro que as crises de ausência podem ocorrer em várias outras síndromes, com prognósticos bastante diversos dos da síndrome de epilepsia ausência da infância, como na epilepsia mioclônica juvenil ou epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar ou ausência juvenil. Outro fator causador de confusão, ainda utilizando apenas a síndrome de epilepsia ausência da infância, é a relativa variabilidade no prognóstico, na dependência de quão estritos são os critérios classificatórios. Loiseau et al.¹¹ utilizam, entre outros, os seguintes critérios para definir ausência na infância: “presença de crises de ausência de qualquer tipo, com exceção de ausências mioclônicas”, “ati-

vidade ponta-onda regular de 3Hz ou atividade menos regular, se compatível com crises de ausência”. Com esses critérios, os índices de remissão variaram, tomados diversos estudos, entre 40% e 78%. Panayiotopoulos¹² acredita que parte da diversidade de prognóstico possa se dever a uma certa permissividade nos critérios de inclusão, o que propiciaria englobar outras síndromes associadas a crises de ausência, com prognóstico menos favorável.

A falta de precisão classificatória das síndromes implica certa insegurança em relação a seu prognóstico, o que se reflete diretamente na utilização de medicamentos (incluindo sua descontinuidade). Por outro lado, a tentativa de alocação em um determinado grupo ou subgrupo de síndromes é desejável, mesmo consideradas essas dificuldades.

A proposta denominada Esquema diagnóstico para pessoas com crises epiléticas e epilepsia, delineada pela Comissão de Classificação e Terminologia da International League Against Epilepsy (ILAE)¹³, pretendeu endereçar especificamente alguns dos problemas descritos. A adição de termos como “encefalopatia epilética” e “síndromes epiléticas provavelmente sintomáticas”, bem como a substituição dos termos “crises parciais” e “epilepsia localizada” por crises e epilepsias “focais”, está entre as modificações mais significativas dessa classificação. Toda a estrutura desse esquema diagnóstico é fundamentada a partir de cinco eixos (semiologia ictal, tipo de crise, síndrome, etiologia e limitação), na expectativa de que esse conjunto de informações permita compartimentalizar as epilepsias e facilitar ensaios terapêuticos, estudos epidemiológicos, seleção de candidatos cirúrgicos, pesquisa básica, caracterização genética e, por extensão, estabelecimento do prognóstico. É um esforço válido, porém a mais recente adição propõe “organizar” as crises epiléticas e epilepsias, a partir do conhecimento adquirido na década transcorrida desde a tentativa de Engel. Causas genéticas, metabólicas

ou simplesmente desconhecidas para epilepsias e a descrição de síndromes eletroclínicas (e, por extensão, seu prognóstico) pontuam a tentativa de objetividade da nova proposta¹⁴.

Prognóstico da epilepsia em remissão após a retirada dos fármacos antiepiléticos: qual é o risco de recidiva?

Gross-Tsur e Shinnar¹⁵ revisaram, especificamente, o aspecto de remissão e a recidiva de crises após a retirada dos FAEs. Segundo esses autores, nos 25 anos que precederam a publicação, mais de 6 mil crianças e adolescentes e um número bastante menor de adultos foram envolvidos em estudos relacionados a esse aspecto. Dados de metanálise dessa população sustentam que o risco de recorrência é de 25% ao final do primeiro ano e 29% ao final do segundo ano. A literatura sugere também diferenças entre o prognóstico de recidiva entre os grupos “criança/adolescente” e “adulto”. No primeiro, com crises iniciadas na infância ou adolescência, as taxas de recidiva podem chegar a 25% a 40%, com subgrupos extremamente mais favoráveis (8% a 12% de recidiva), compostos de crianças neurologicamente normais, com EEG igualmente sem anormalidades. As crises iniciadas tardiamente têm um prognóstico menos otimista após a retirada dos fármacos, com números citados entre 28% e 66% para recidiva. Apesar da importante diferença entre essas populações, alguns aspectos podem influenciar, de forma tendenciosa, esses estudos, levando a conclusões precipitadas. Populações de crianças e adolescentes tendem a ser mais bem monitoradas em razão da atenção dispensada pelos pais e do cuidado na manutenção dos fármacos ou no cumprimento dos esquemas de retirada; é possível e provável que um substancial número de indivíduos adultos, livres de crises por vários anos, simplesmente descontinue seus FAEs, sem necessariamente reportar esse fato, podendo evoluir de forma bastante favorável. Outro aspecto é o da variabilidade

da definição de epilepsia iniciada na faixa pediátrica ou idade adulta, podendo a linha de corte ser traçada aos 10, 15 ou 18 anos, dependendo dos critérios de cada estudo, determinando, dessa forma, alguma diferença na interpretação dos resultados. Saber e Gram¹⁶ também enfocaram o prognóstico de recorrência de crises abrangendo resultados de várias séries, incluindo adultos e crianças, com algumas características evolutivas comuns, com o tempo de controle antes da retirada superior a dois anos e o período de seguimento de, no mínimo, 18 meses, chegando a índices de recidiva de 12% a 46%, grosseiramente equivalentes aos números anteriormente citados.

Parece também consensual entre os estudos que a maior chance de recorrência ocorre durante os primeiros seis meses após a retirada dos medicamentos, de forma indistinta entre adultos e crianças. Percentualmente, 50% das recorrências ocorrerão no primeiro semestre, acima de 60% a 80%, durante o primeiro ano e 85%, até o quinto ano após a retirada.

Finalmente, deve-se avaliar tais dados em relação aos pacientes que continuam a terapêutica antiepiléptica e sua chance de recorrência de crises após dois anos livres de crises. Esses números foram especificamente abordados em poucos estudos, havendo evidências que sugerem de 19% a 22% de recorrência de crises nesse grupo.

Em 1996, o Quality Standarts Subcommittee da Academia Americana de Neurologia, com base em uma análise de 53 artigos publicados entre 1967 e 1991, definiu os percentuais de recorrência de crises após a retirada das FAEs: 31,2% em crianças e 39,4% em adultos¹⁷. A publicação recebeu o título de *guideline*, ou seja, passou a ter o valor prático de normatização, com o aval da Academia Americana. A despeito da relevância acadêmica, dados específicos do artigo foram contestados, apontando erros de metodologia e de referências¹⁸. No entanto, as percentagens de recorrência não foram questionadas, avalizando sua utilização como informação para pacientes e

familiares¹⁹. Notadamente, esses números parecem resistir ao tempo, mantendo-se relativamente estáveis. Chadwick²⁰ sugere que aproximadamente 70% dos pacientes com epilepsia entrarão em remissão superior a dois anos e, de fato, em sua maioria, o farão rapidamente após o início do tratamento. Esse percentual é sustentado e define o grupo de potenciais candidatos à retirada da medicação. Em um estudo de longo termo, Sillanpää e Schmidt²¹ seguiram um grupo de pacientes (N = 90) por 32 anos, após a decisão de interromper o tratamento, encontrando taxas de recorrência de 37%, muito próximas àquelas dos trabalhos realizados uma década antes.

Fatores de risco para recidiva de crises após a retirada dos fármacos antiepilépticos: afinal, quais pacientes voltarão a apresentar crises?

Berg et al.²² ofereceram uma das mais sistematizadas abordagens aos fatores de risco para recidiva de crises após a retirada de FAEs. A partir dessa e de outras revisões, é evidente que o tipo e a relevância de fatores de risco podem ser tão vastos e diferenciados quanto o número de síndromes epiléticas e a disponibilidade de recursos de investigação no momento do diagnóstico. Entretanto, de forma geral, as mesmas variáveis são discutidas em diferentes estudos e algumas delas serão revisitadas sucintamente nesta breve discussão sobre as chances de recorrência de crises.

Idade de início: apesar de frequentemente citado na literatura, o fator idade deve ser analisado com cuidado como critério para avaliar a retirada de FAEs. Por exemplo, metodologicamente, há diferença entre a idade de início das crises (mais frequentemente utilizada) e a idade no momento da retirada dos FAEs; ou, ainda, o estudo exclusivo de populações com crises iniciadas muito precocemente na infância pode levar a conclusões pessimistas quanto à remissão, caso se desconsidere a incidência de comorbidades (déficits cognitivos,

paralisia cerebral) particular a esse grupo. Ainda que corrigidos esses fatores, parece haver alguma disputa nessa informação, com artigos sugerindo o início mais tardio no início das crises associado à menor chance de remissão e outros sugerindo o oposto²³.

Etiologia: também de forma consensual a epilepsia dita “sintomática remota” (ou seja, associada a insultos neurológicos prévios, malformações congênitas, lesões estruturais variadas do SNC, trauma, acidentes vasculares, entre outras naturezas) conduz a uma chance de remissão significativamente menor. Estudos de metanálise sugerem um risco relativo de 1,55 para recorrência de crises em epilepsias sintomáticas remotas, em comparação com epilepsias ditas “criptogênicas” (ou seja, sem etiologia definida, também referida como “provavelmente sintomática” mais recentemente). Entre os fatores associados a altos índices de recidiva, o retardo mental parece apresentar um papel significativo e, portanto, esses casos mereceriam atenção especial.

Características eletroencefalográficas: o valor preditivo do EEG no momento da decisão sobre a retirada de medicamentos tem sido debatido ao longo dos anos, sempre com resultados controversos. Vários fatores justificam a incerteza de seu potencial como elemento de prognóstico de dados técnicos (confiabilidade na adequada execução do registro) e interpretativos (incluindo desde a formação de quem lê esses registros até o que é, de fato, valorizável). Apesar de intrinsecamente desconfortável, a presença de grafoelementos epileptiformes documentados durante EEG realizado previamente à retirada dos FAEs não necessariamente traduz um maior potencial de recorrência de crises, segundo vários estudos. A heterogeneidade das anormalidades foi também amplamente debatida, havendo estudos que justificam um maior potencial para recorrência em pacientes que se apresentam com padrões de ponta-onda ainda presentes durante a fase de retirada e outros que preveem maior chance de recorrência em EEG, mostrando

alentecimento focal ou presença de resposta fotoparoxística nas mesmas condições. Diante da duvidade de informações, EEG, por ocasião da retirada dos FAEs, deve, neste momento, ser colocado como adjuvante valorizável apenas à luz de outros componentes do quadro clínico, já que seu papel isoladamente não pode ser adequadamente definido. Recentemente, Su et al.²⁴ avaliaram, de forma prospectiva, os fatores preditivos de recorrência em quase cem pacientes livres de crises em retirada de FAEs e determinaram alterações eletroencefalográficas (ou seja, atividade de padrão epileptiforme) presentes no primeiro ano de retirada dos fármacos como o principal fator associado à recorrência de crises epiléticas, recomendando, enfaticamente, a realização de EEG ao longo desse período.

Síndrome epilética: as dificuldades em obter uma adequada classificação sindrômica já foram discutidas. Não obstante, algumas síndromes podem ser claramente individualizadas e seu reconhecimento tem papel direto na decisão sobre a retirada dos FAEs. Há pouca dúvida, por exemplo, em relação às evoluções antagônicas da epilepsia benigna da infância com paroxismos centrotemporais (quase invariavelmente levando à retirada da terapêutica, quando esta chegou a ser instituída) e da epilepsia mioclônica juvenil (em que a recorrência de crises é a regra mediante tentativas de retirar os FAEs). Outras síndromes bem delineadas mostram números intermediários para recidiva, como 30% para as ausências, 25% para epilepsia benigna da infância com paroxismos occipitais ou 40% para a epilepsia do lobo temporal, para citar alguns exemplos. Essas são situações em que a decisão é igualmente dependente de outros fatores que extrapolam a simples classificação da síndrome epilética.

Tipo de crise: a tentativa de imputar prognósticos baseados exclusivamente no tipo de crise é ainda mais problemática que o uso da classificação das epilepsias, uma vez que reconhecida um tipo de crise pode ser comum a várias síndromes. No entanto, há pouca dúvida de que

pacientes com múltiplos tipos de crise têm maior chance de recorrência de crises durante uma eventual tentativa de retirada de FAE. Mesmo considerada sua obviedade, esse dado possivelmente será refletido em todos os outros fatores de risco para esse tipo de paciente.

Gravidade da epilepsia: essa informação também tem valor questionável de acordo com a conformidade dos elementos utilizados para mensurar a gravidade da epilepsia. Resumidamente, pacientes com histórias compatíveis com grande número de crises antes da remissão, longa duração de suas epilepsias, falência de múltiplos regimes terapêuticos (sendo necessário utilizar politerapia) e história de crises ocorrendo na vigência de estados febris têm maior chance de recorrência de suas crises durante as tentativas de retirada dos FAEs. Curiosamente, fatores relacionados ao grau de gravidade da epilepsia, como histórico de episódios de estado de mal epiléptico ou recorrência em tentativas prévias de retirada de fármacos, não puderam ser correlacionados com prognóstico mais reservado, não devendo, em princípio, ser valorizados.

História familiar: os estudos são inconclusivos em relação ao valor da história de epilepsia em um familiar de primeiro grau de pacientes em que se considera a retirada de FAEs, havendo literatura corroborativa de valores preditivos positivo e negativo para esse dado. Portanto, a exemplo de outras variáveis, a história familiar não deve, no momento, ser valorizado de forma isolada.

Combinações de fatores: o Quality Standarts Subcommittee da Academia Americana de Neurologia definiu, com já mencionado, bom prognóstico relacionado à remissão de crises após a retirada dos FAE em 61% dos adultos e 69% das crianças¹⁷. Os fatores combinados associados a esses índices percentuais favoráveis foram os seguintes: pacientes que permaneceram livres de crises por dois a cinco anos em tratamento com FAEs; pacientes que apresentaram um tipo (único) de crise, parcial ou generalizado; pacientes com exame neurológico e QI normais; pacientes

que apresentaram normalização do EEG durante o tratamento.

O último item (EEG) foi merecedor de severa crítica. De fato, dos quatro critérios, é o de menor embasamento em evidências clínicas. Os próprios autores das *guidelines* (normativas), cerca de oito anos após a publicação delas, admitiram que esse item seria mais bem expressado por “ausência de EEG anormal por ocasião da retirada dos FAEs”¹⁹. A mudança semântica seguramente tem melhor aplicação prática, porém não modifica a tônica dada ao EEG na retirada dos FAEs, dado altamente questionado na literatura.

O’Dell e Shinnar²⁵ definiram que o risco relativo de recorrência de crises em pacientes com EEG anormal por ocasião da retirada dos FAEs é 1,45 (95% de IC; 1,18 a 1,79). O dado aguça a polêmica, porém posiciona os autores entre os que consideram o EEG um instrumento válido no contexto clínico-laboratorial que envolve a decisão por descontinuar o tratamento.

O mais recente conjunto de critérios, analisado sob a forma de revisão estruturada e publicado com a relevância de recomendações/*guidelines*, proveniente da Liga Italiana Contra Epilepsia²⁶, sugere que EEGs anormais (epileptiformes ou não) devem ser considerados fatores de risco, mas não contraindicam a retirada se constituírem o único fator de risco na ausência de outros. Essencialmente as mesmas recomendações são feitas em relação a etiologia, predomínio de crises parciais, história familiar, tempo de epilepsia e tipo ou quantidade de FAEs, todos associados a algum risco, porém não de forma isolada.

Tempo de remissão: qual é o período livre de crises necessário para iniciar a retirada dos fármacos antiepilépticos?

O número mais frequentemente citado na literatura é dois anos, apesar de que extensões para três ou cinco anos são comumente relatadas. Essencialmente o período de 24 meses parece haver

sido definido com base em estudos que mostram um maior risco de recorrência de crises em pacientes que permaneceram livres de crises por menos tempo antes da opção pela retirada dos FAEs. Esses estudos foram complementados por outros demonstrando diferenças pouco significativas entre 2,3 e quatro anos de remissão nos índices de recorrência após a retirada dos medicamentos. Assim como com todos os outros itens discutidos até o momento, também este é altamente sujeito a variações de interpretação. Certamente existem síndromes cuja benignidade endossa a retirada mais precoce dos FAEs (após um ano ou menos de remissão), como no caso da epilepsia da infância com paroxísmos centro-temporais; outras, com evolução menos linear, poderiam até sugerir períodos mais longos de seguimento antes da descontinuidade²⁷.

Três outras situações poderiam de certa forma influenciar a decisão sobre o momento ideal para a retirada dos FAEs: pacientes com planos de gestação, pacientes com efeitos colaterais sutis, porém persistentemente observados ao longo do tratamento, e desejo dos pacientes.

Uma extensa discussão sobre o potencial teratogênico dos FAEs certamente vai além dos objetivos desta revisão. Sabe-se, porém, que ele existe e, de modo geral, não constitui contraindicação aos planos de gestação. Mesmo assim, de modo ideal, seria desejável, sempre que possível, que a concepção pudesse ocorrer de forma planejada, em um momento livre de crises, sem o uso de FAEs. Porém, aspectos puramente circunstanciais na prática diária suscitam a oportunidade para retirada (ou orientação sobre manutenção) dos FAEs, mediante o desejo iminente (e frequentemente incontido e incontestável) de engravidar. Dessa forma, em pacientes bem controladas, com histórico sugerindo um curso de benignidade, talvez exista justificativa para uma retirada mais precoce da medicação antiepiléptica.

Uma variedade de elementos pode influenciar os aspectos cognitivos em pacientes com epilep-

sia, incluindo tipo de crise, gravidade da epilepsia, fatores psicossociais e FAEs. Não é raro, particularmente em pacientes cujo tipo de atuação profissional exige grande demanda intelectual, o relato de queixas sutis relacionadas a concentração ou memória, em geral não incapacitantes, porém desconfortáveis. A redução da posologia surge como opção natural para minimizar essa situação; ocasionalmente, entretanto, a redução pode ser de tal ordem que a continuidade do tratamento passa a ser questionável, novamente suscitando em casos selecionados a opção pela descontinuidade precoce do tratamento.

Finalmente, há os pacientes que por uma ou outra razão desejam interromper o tratamento após alguns meses livres de crises. Mesmo um diálogo esclarecedor pode ser de pouca validade a pacientes realmente decididos e a orientação sobre a melhor maneira de proceder à descontinuação precoce dos FAEs surge como única conduta possível.

Sirven et al.²⁸ utilizaram-se de uma metanálise com critérios bastante restritivos a partir de cinco instrumentos de pesquisa (Cochrane Epilepsy Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE, Index Medicus e CINAHL). Pacientes adultos não foram incluídos por não preencherem os requisitos do estudo. Foram avaliadas 924 crianças de sete ensaios terapêuticos com pacientes pediátricos. Avaliaram-se a retirada dita “precoce” (abaixo de dois anos) e a “tardia” (acima de dois anos). A retirada precoce eleva o risco de recorrência em pacientes com crises parciais ou EEG anormal. A conclusão do estudo define que um período mínimo de dois anos seria indicado, precedendo a consideração de retirada de FAEs, particularmente nas duas condições anteriormente citadas. Naquela oportunidade, não foi estabelecido um “tempo ideal” para retirar os FAEs.

Duas publicações recentes^{26,29} avaliaram detalhadamente toda a literatura previamente disponível e encontraram variáveis níveis de evidência sustentando um mínimo de dois anos livres de

crises para considerar a retirada de FAEs, com pouca ou nenhuma evidência de se há segurança abaixo desse período e extensões até o quarto ou quinto ano sem crises como limite superior em alguns trabalhos.

Antecipando o caos: quais as possíveis consequências da recorrência de crises após a retirada dos fármacos antiepilépticos?

Uma expressiva parcela dos pacientes com epilepsia deseja interromper o uso de suas medicações. Além do estigma associado à simples menção desse tipo de tratamento, há evidentes comorbidades associadas ao uso desses fármacos³⁰. Mas esse tipo de aspiração deve ser ponderado em relação às consequências físicas e psicossociais relacionadas à recorrência de crises após a retirada dos FAEs. Ambas parecem estar direta e intimamente relacionadas à faixa etária dos pacientes, sendo, dessa forma, menores na faixa etária pediátrica e significativamente mais importantes em adolescentes e adultos. Em geral, crianças em idades mais precoces têm a supervisão direta dos pais, familiares ou orientadores durante a maior parte do tempo, sendo relativamente menor o risco de traumatismos importantes associados às crises. Mesmo para pais esclarecidos previamente, a recorrência de crises certamente é encarada de forma frustrante, mas a reintrodução do tratamento é, de forma geral, bem-vinda em face da maior segurança por ele propiciada. A menor compreensão da dimensão psicossocial das recorrências de crises pode também minimizar suas consequências na faixa pediátrica. Já em adolescentes e adultos, os traumatismos associados à recorrência de crises podem trazer consequências catastróficas a trabalhadores de risco (maquinaria pesada, grandes alturas, corrente elétrica, entre outros) ou ocasionar acidentes automobilísticos. Desemprego, fragilização das relações interpessoais e perda da

independência e autoestima aparecem frequentemente como subprodutos naturais da recorrência de crises. Esses aspectos devem ser francamente discutidos com pacientes e familiares, antecedendo a decisão pela retirada ou prosseguimento do tratamento. A insegurança de pacientes e familiares em relação às consequências da descontinuação do tratamento pode (e deve) postergar essa conduta por tempo indeterminado, salvo melhor critério clínico.

Um fator relativamente tranquilizador, que deve ser mencionado aos pacientes sempre que a questão vier à tona, é a grande possibilidade de (re)controle das crises em caso de recorrência destas. Dados disponíveis no momento sugerem que apenas entre 2% e 4% dos pacientes apresentarão dificuldade em controlar as crises após a reintrodução dos FAEs³¹. Esse fato possivelmente se relaciona mais ao tipo da síndrome epiléptica subjacente do que à retirada dos FAEs *per se*.

Em caso de recorrência das crises, a escolha pelo fármaco que anteriormente conferiu um bom controle delas parece ser o mais lógico curso de ação. Substituições podem ser operadas em função de efeitos colaterais previamente detectados ou do custo do tratamento. Novas tentativas de retirada da medicação podem ser realizadas após alguns anos de tratamento, seguindo basicamente as mesmas diretrizes até o momento, discutidas.

Decisão tomada: como suspender a medicação?

A não ser que a interrupção abrupta não seja recomendável, na verdade não existe um consenso na literatura em relação a um “método ideal” para suspender os FAEs. À parte deste, são poucos os outros pontos de comunhão nas revisões disponíveis. A maioria dos autores parece acreditar que não há benefício real nos longos períodos de redução progressiva dos medicamentos em oposição àquela realizada em apenas algumas

semanas. Tennison et al.³² publicaram um estudo em que compararam períodos de redução de fármacos com duração respectiva de seis semanas e de nove meses, sem que diferenças significativas pudessem ser percebidas em relação à recorrência de crises após dois anos. Esses achados sustentam os de outros estudos, sugerindo que as recorrências se associam mais ao reduzido nível sérico dos FAEs do que propriamente à velocidade com que este é atingido.

A despeito desses dados, Schmidt e Gram³³ sugeriram tacitamente reduções lentas da medicação, segundo critérios previamente estabelecidos para cada FAE. Especificamente, recomendam reduções de 100 mg de carbamazepina/mês, 50 mg de fenitoína/mês, 200 mg de valproato/mês ou 25 mg de fenobarbital/mês até a retirada total da medicação.

Treiman³⁴ defende uma posição intermediária, definida por ele mesmo como “conservadora”, sugerindo reduções de 25% da posologia dos medicamentos a cada três meses; em situações especiais, esse autor acelera o ritmo da retirada para 25% a cada duas semanas, referindo “ausência de incremento na taxa de recorrência de crises”.

Também comum à boa parte dos estudos é a sugestão de que benzodiazepínicos e barbitúricos se associam a uma taxa de recorrência de crises mais elevada, quando retirados de forma mais rápida, devendo receber atenção especial e períodos de retirada mais longos.

Novamente, Hixson²⁹ e Beghi et al.²⁶ consideraram esse aspecto em suas recentes revisões, definindo retirada “rápida” como aquela com duração inferior a três meses e “lenta”, superior a esse período. A impressão estabelecida de que o maior potencial para recorrência de crises recai sobre o primeiro semestre ao longo da retirada embasou a sugestão de retiradas ditas “lentas” (portanto, em torno de seis meses) como possivelmente mais indicadas, não havendo definição absoluta em relação a seu potencial preditivo de recorrência.

Situação especial: descontinuando fármacos antiepilépticos em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de epilepsia bem-sucedido

A retirada de FAEs aparece consistentemente entre os cinco principais desejos de pacientes envolvidos em programas de tratamento cirúrgico de epilepsia. Pela ordem, surgem: desejo de emprego; condução de veículos automotores; independência; melhora no relacionamento social; perspectiva de interromper o tratamento medicamentoso^{35,36}. Na maioria dos centros de epilepsia, os pacientes são informados sobre a possibilidade de concretizar esse item em particular, mas não de forma tão enfática. Na verdade, para que alguns pacientes permaneçam de fato livres de crises após a cirurgia, será condição essencial a manutenção integral ou parcial dos regimes terapêuticos prévios. Schiller et al.³⁷ tentaram definir esses percentuais a partir de um estudo com 210 pacientes operados entre 1989 e 1993. Destes, 84 pacientes descontinuaram completamente seus FAEs, levando a índices de recorrência de 14% em dois anos e 36% em cinco anos. Das variáveis avaliadas, apenas a presença de ressonância magnética normal apareceu como tendência (não estatisticamente definitiva) a elevar a taxa de recorrência. As outras variáveis incluíram extensão da ressecção, tempo livre de crises após a cirurgia, eletrocorticografia e EEG pós-operatórios. Esses números não justificam a manutenção do tratamento a essa população, mas definem que pouco mais de um terço dos pacientes deverá apresentar crises epilépticas em sua tentativa de retirar os FAEs. Essa possibilidade deverá ser informada aos pacientes e familiares, devendo-se avaliar cada caso (considerando contextos social e laborativo, exposição a riscos, entre outros) para tomar a melhor decisão. Saliente-se que recorrência de crises nesse cenário obviamente não implica necessariamente restabelecimento de refratariedade, ainda que esse aspecto tenha sido descrito.

Um número de revisões recentes enfatizou especificamente esse quesito³⁸⁻⁴⁰, endossando o prognóstico favorável em relação ao controle de crises em ressecções focais e completas da zona epileptogênica, porém reiterando a recorrência de crises em essencialmente uma a cada três tentativas de retirada dos fármacos.

Considerações finais

Em linhas gerais, o prognóstico a partir da retirada dos FAEs é bastante favorável. Esse fato não chega a ser surpreendente, uma vez considerada certa benignidade que envolve o prognóstico global da maioria das epilepsias. Evidentemente, essa aura de otimismo tem um valor apenas relativo e não deve minimizar os esforços no sentido de identificar os fatores associados a melhor ou pior desfecho a partir da descontinuação dos FAEs.

Conforme discutido, o valor real de cada variável associada à decisão pela retirada dos medicamentos é questionável. Não existem regras claras quanto ao melhor momento ou mesmo à melhor forma de interromper o tratamento. Todo o processo decisório baseia-se em dados estatísticos e todos os números assim obtidos são sujeitos a artefatos metodológicos.

Entretanto, o cenário de tomar decisões em condições menos do que ótimas não é apanágio da epileptologia, mas da ciência médica como um todo, em face do assustador desconhecimento dos substratos fisiopatológicos das doenças e, por extensão, das bases bioquímicas do tratamento.

Diante da adversidade, a melhor conduta é discutir abertamente com o paciente e seus familiares, incluindo na avaliação os fatores prognósticos potenciais em cada caso, uma estimativa de recorrência, benefícios da retirada dos FAEs e riscos e consequências do eventual retorno das crises. Em um jogo no qual não existem regras claras, as “boas” decisões devem ser consensuais; se não o são, provavelmente devem ser revistas.

Finalmente, se a opção é realmente pela retirada dos medicamentos, deve ser procedida de forma ordenada e integral, dependendo da evolução do caso, uma vez que não há evidências sustentando que o uso de baixas doses de FAEs é melhor que a ausência de medicamento como um todo nesse cenário.

Referências bibliográficas

1. Blume WT. Electroencephalography in the diagnosis of nonepileptic and epileptic conditions. In: Kaplan PW, Fischer RS (eds.). *Imitators of epilepsy*. 2. Ed. New York: Demos Medical, 2005. p. 15-28.
2. La France WC, Benbadis S. Avoiding the costs of unrecognized psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006;66:1620-1.
3. De Paola L, Gates JR. Eventos não-epilépticos. In: Costa JC, Palmieri A, Yacubian EMT, et al. (eds.). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. São Paulo: Lemos, 1998. p. 445-80.
4. De Paola L. Crises não epilépticas. In: Cukiert A (ed.). *Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle*. São Paulo: Lemos, 2002. p. 201-12.
5. Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia*. 1993; 34(6):1007-16.
6. Sander JWAS. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia*. 2003;44(suppl.1):S17-S20.
7. Shorvon S, Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(2):208-12.
8. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
9. Benbadis SR, Lüders H. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia*. 1996;37(11):1029-34.
10. Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489-501.
11. Loiseau P, Duché B, Pedespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia*. 1995;36:1182-6.
12. Panayatopoulos CP. Generalized idiopathic epilepsies: review and modern approach. *Epilepsia*. 1995;46(suppl. 9):S1-S6.

13. Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
15. Gross-Tsur V, Shinnar S. Discontinuing antiepileptic drug treatment. In: Wyllie E (ed.). *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 799-800.
16. Saber A, Gram L. Treatment of patients with epilepsy in remission. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. (eds.). *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell-Science, 1996. p. 191-9.
17. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. Summary statement. *Neurology*. 1996;47:600-2.
18. Wilkins DE. A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients (Letter). *Neurology*. 1999;53:239.
19. Franklin G. A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. (Letter) *Neurology*. 1999;53:240.
20. Chadwick D. Starting and stopping treatment for seizures and epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(suppl.1):58-61
21. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: a long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8:713-6.
22. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D. Discontinuing antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds.). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 1. ed. New York: Lippincott-Raven, 1998. p. 1275-84.
23. Aktekin B, Dogan EA, Oguz Y, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients free of seizures for 4 years: a prospective study. *Epilepsy Behav*. 2006;8:616-9.
24. Su L, Di Q, Yu N, et al. Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(6):790-4.
25. O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin*. 2001;19:289-311.
26. Beghi E, Giussani G, Grosso S, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(suppl.7):2-12.
27. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, et al. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50:724-30.
28. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 3:CD001902.
29. Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Opt Neurol*. 2010;12:434-42.
30. Mula M, Sander JWS. Antiepileptic drugs and suicide risk: could stopping medications pose a greater hazard? *Expert Rev Neurother*. 2010;10(12):1775-6.
31. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. *Epilepsia*. 1996;37(11):1043-50.
32. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994;330:1407-10.
33. Schmidt D, Gram L. A practical guide to when (and how) to withdraw antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Drugs*. 1996;52(6):870-4.
34. Treiman DM. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(suppl.5):S17-S23.
35. Taylor DC, Neville B, Cross J. New measures of outcome needed for surgical treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:625-30.
36. Taylor DC, McMackin D, Stauton H, et al. Patient's aims for epilepsy surgery: desires beyond seizure freedom. *Epilepsia*. 2001;42(5):629-33.
37. Schiller Y, Cascino GD, So EL, et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology*. 2000;54:346-9.
38. Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, et al. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of US epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*. 2007;10(2):219-22.
39. Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav*. 2009;15:476-80.
40. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. A Canadian survey. *Epilepsy Res*. 2012;102:23-33.

O tratamento em condições especiais

Íscia Lopes Cendes

Professora Titular do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Fernando Cendes

Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Existem várias situações fisiológicas e patológicas que interferem diretamente no manuseio dos fármacos antiepiléticos (FAEs). Neste capítulo, serão abordadas cinco situações especiais que requerem tratamento diferenciado em relação à terapia: duas situações fisiológicas (gestação e anticoncepção) que certamente afetam a maioria das pacientes com epilepsia, duas situações patológicas (insuficiências renal e hepática) que podem ter repercussões importantes na metabolização e na eliminação de um grande número de medicamentos e, finalmente, o tratamento do paciente idoso. Pacientes com epilepsia e que se enquadram nessas condições especiais de tratamento têm sido vistos com maior frequência na prática clínica. Esse aumento pode ser um reflexo das melhores condições de assistência de saúde a pessoas com epilepsia, que começam a viver as situações fisiológicas e a apresentar as complicações clínicas antes vistas apenas na população geral.

Uso de fármacos antiepiléticos na gestação e lactação

Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado uma frequência aumentada de complicações durante a gestação, parto, puerpério e de malformações na prole de mulheres com epilepsia em uso de FAEs, incluindo abortos espon-

tâneos, morte perinatal, anomalias congênicas e anormalidades de crescimento e desenvolvimento das crianças. O risco aumentado de complicações nessas pacientes é de cerca de uma a três vezes o esperado para a população geral.

A ocorrência de malformações fetais na população geral é da ordem de 2% a 3% das gestações. Em pacientes epiléticas em uso de FAEs durante a gestação, esse risco é de 3% a 10%.

Os tipos de malformações que podem ocorrer variam entre lábio leporino, fenda palatina, outras anomalias craniofaciais, malformações cardíacas e defeitos do tubo neural. No entanto, as anomalias mais frequentemente relatadas são pouco graves, como hipoplasia ungueal ou de falanges distais. A maioria dos FAEs não apresenta um padrão de malformação próprio, com exceção do valproato (VPA), ao qual se associa risco de 1% a 2% de espinha bífida. Tem-se observado também que o risco de malformações congênicas se eleva com o uso de FAEs em politerapia e em doses elevadas^{1,2}.

Em uma publicação recente com base em dados do registro de epilepsia gravidez da EURAP, Tomson et al.³ compararam a teratogenicidade relativa de quatro FAEs [carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB), VPA e lamotrigina (LTG)]. Os autores demonstraram que o maior risco de malformações congênicas aumentou de forma

dose-dependente com os quatro FAEs avaliados. Observaram-se taxas particularmente altas de malformação com doses de ácido valproico superiores a 1.500 mg por dia. O tratamento associado com a menor taxa de malformações foi LTG com dose inferior a 300 mg por dia, a qual serviu como referência para as outras comparações. Em comparação com essa referência, o risco de malformações congênitas foi significativamente elevado com todas as doses de ácido valproico e PB e com as doses mais elevadas de CBZ (superiores a 1.000 mg por dia). VPA em doses inferiores a 700 mg por dia se associou a uma taxa de malformação numa gama semelhante àquelas com CBZ em doses menores que 1.000 mg por dia, PB em doses inferiores a 150 mg por dia e LTG com doses maiores que 300 mg por dia. Portanto, LTG, em doses elevadas, não é mais segura que VPA em doses mais baixas (Tabela 1). História familiar de malformações congênitas foi independentemente associada ao quádruplo de risco de teratogênese.

Tabela 1. Risco de teratogênese comparado à lamotrigina em dose inferior a 300 mg por dia³

	<i>Odds ratio (valor de p)</i>
LTG (≥ 300 mg/dia)	2,2 (p = 0,0221)
CBZ (< 400 mg/dia)	1,6 (p = 0,3803)
CBZ (≥ 400 a < 1.000 mg/dia)	2,5 (p = 0,0012)
CBZ (≥ 1.000 mg/dia)	4,6 (p < 0,0001)
PB (< 150 mg/dia)	2,5 (p = 0,0275)
PB (≥ 150 mg/dia)	8,2 (p < 0,0001)
VPA (< 700 mg/dia)	2,8 (p = 0,0019)
VPA (≥ 700 a < 1.500 mg/dia)	5,8 (p < 0,0001)
VPA (≥ 1.500 mg/dia)	16,1 (p < 0,0001)

Dessa maneira, a recomendação geral é de que a terapia medicamentosa de mulheres com epilepsia durante a gestação seja realizada em monoterapia na menor dosagem possível para o bom controle de suas crises (Tabela 2)

Um dos primeiros mecanismos propostos para justificar os efeitos teratogênicos dos FAEs

é a deficiência de folato provocada pela maioria desses medicamentos. O folato é muito importante para a divisão e a diferenciação celular, além de participar de vários mecanismos bioquímicos básicos da célula. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a ação antifolato dos FAEs, entre elas alterações da absorção intestinal de folato, indução de enzimas dependentes de folato e interferência em nível enzimático⁴. Os resultados de um grande estudo epidemiológico no Reino Unido mostraram que o uso de ácido fólico reduz a recorrência de defeitos do tubo neural na prole de mulheres da população geral. Além disso, a suplementação de ácido fólico na farinha de trigo tem reduzido significativamente a ocorrência de defeitos do tubo neural em vários países, inclusive no Chile. Tal suplementação está em processo de regulamentação também no Brasil.

A recomendação para o uso de suplemento de ácido fólico tem sido também aplicada a mulheres com epilepsia em uso de FAEs. É importante salientar a importância do início da terapia com ácido fólico antes da gestação, para garantir níveis adequados de folato no momento da concepção.

Não existe nenhuma evidência de que crises parciais simples ou complexas, crises de ausência ou mioclônicas afetam, de maneira adversa, a gestação ou o feto. No entanto, crises tônico-clônicas generalizadas podem provocar acidentes graves e carregam risco potencial de promover hipóxia com prejuízos para a gestante e o feto.

O risco de crises generalizadas tônico-clônicas é um dos argumentos contra a mudança de regime terapêutico durante a gestação.

Tem-se relatado que entre 17% e 37% das mulheres apresentam aumento na frequência de crises durante a gestação. Essa piora no controle das crises pode ser atribuída muitas vezes à não adesão ao tratamento, em razão da ansiedade da gestante em relação aos efeitos nocivos dos FAEs sobre o feto. Um estudo realizado em nosso meio por Costa et al.⁵ demonstrou que em um grupo de mulheres com alto risco de desenvolver piora de crises

durante a gestação (baixo nível socioeconômico, epilepsia sintomática e sem bom controle no período pré-gestacional), apenas 28% apresentaram incremento na frequência de crises e em 46% não houve mudança na frequência de crises durante a gestação. Ainda neste estudo, não foram encontrados fatores de risco significativos que pudessem prever quais pacientes apresentariam maior risco de aumento de crises durante a gestação.

Esse fato vem reforçar a importância de aconselhar a gestante sobre os verdadeiros riscos associados ao uso de FAEs e as consequências maléficas que podem advir da interrupção ou diminuição da dose deles sem orientação médica⁶.

Há uma série de recomendações visando a diminuir os riscos de complicações durante e após a gestação em mulheres com epilepsia em uso de FAEs e possibilitar uma gestação normal, um parto sem intercorrências e um recém-nascido saudável (Tabela 2). Todas essas recomendações surgiram da observação prospectiva de milhares de gestações, muitas das quais em estudos multicêntricos. Sem dúvida, a recomendação mais importante é orientar as pacientes no período que antecede a concepção ou o mais precocemente possível durante a gestação.

Toda mulher com epilepsia em idade fértil deve ser informada que, apesar de haver um aumento do risco de malformações fetais, a maioria dos recém-nascidos de mães em uso de FAEs durante a gestação não apresentará malformações e terá um desenvolvimento normal, principalmente se recomendações simples forem seguidas (Tabela 2).

A amamentação materna deve ser encorajada e as medidas para facilitá-la, implementadas, como a sugestão de que a mãe amamente sentada no chão para evitar o risco de deixar o recém-nascido cair durante uma crise. A concentração de FAEs que penetram no leite é diretamente proporcional à fração livre do medicamento no plasma e da sua propriedade de se dissolver em lipídeos. Desse modo, em geral 10% da fenitoína (PHT), 5% do VPA, 45% da CBZ e 40% do PB passarão para o leite.

Tabela 2. Recomendações para o uso de fármacos antiepilépticos durante a gestação

- Discutir com a paciente os possíveis riscos da gestação para ela própria e o feto e os possíveis efeitos teratogênicos dos FAEs. Essa orientação deverá ser realizada de preferência antes da gestação, evitando ansiedade desnecessária para a gestante e o risco de interrupção da medicação por falta de informações adequadas.
- Acompanhamento da gestação por equipe multidisciplinar em centro de gravidez de alto risco, onde exames complexos de monitoração fetal possam ser realizados.
- Uso de ácido fólico nas dosagens de 1 mg a 5 mg ao dia (não existe consenso na literatura, mas em caso de deficiência de folato comprovada ou suspeita, a dose de 5 mg/dia deverá ser usada). O ideal é que a paciente inicie o uso de ácido fólico pelo menos três meses antes da gestação.
- Uso preferencial de FAE em monoterapia e com doses divididas. Porém, não alterar o regime terapêutico durante a gestação, visto que qualquer mudança deverá ser realizada antes da gravidez. A mesma dosagem pode ser dividida em mais ingestas ao dia, evitando a ocorrência de picos plasmáticos do fármaco (aos quais têm sido associada a teratogenicidade dos FAEs), mas mantendo um platô terapêutico mais constante.
- Importante: não existe um medicamento completamente seguro para ser usado durante a gestação. Além disso, nenhum FAE apresenta um perfil de teratogenicidade específico.

Um importante efeito adverso do PB e dos benzodiazepínicos é causar sonolência e irritação no recém-nascido, provocando dificuldades de alimentação.

Essa preocupação deve existir principalmente em relação ao PB, já que sua meia-vida no neonato pode variar de 40 horas a 300 horas e aproximadamente 90% do fármaco estará livre no plasma. Caso ocorram efeitos adversos importantes no recém-nascido, a amamentação materna deverá ser reduzida e, se necessário, suspensa.

Vale lembrar que se deve tomar precauções quando da interrupção da amamentação materna por efeito sedativo no recém-nascido, já que a retirada abrupta de medicação sedativa pode causar

síndrome de abstinência no neonato, com agitação e tremores.

Outro fator importante que pode se tornar limitante ou proibitivo da amamentação materna é o cansaço materno excessivo. Essa situação deverá ser analisada cuidadosamente com a paciente e o pediatra para que a decisão apropriada seja tomada em cada caso.

Anticoncepcionais e fármacos antiepilépticos

Os anticoncepcionais orais apresentam eficácia diminuída em mulheres que utilizam FAEs indutores de enzimas hepáticas, como PB, primidona, PHT, CBZ e oxcarbazepina (OXC). Em doses elevadas, topiramato interfere nos contraceptivos orais.

VPA e, principalmente, LTG têm os níveis séricos reduzidos pelos anticoncepcionais e um ajuste de dose da LTG geralmente é necessário em mulheres que iniciam o uso de anticoncepcionais.

Levetiracetam, tiagabina, zonisamida, lacosamida, benzodiazepínicos, gabapentina e vigabatrina não interferem na eficácia dos contraceptivos orais.

Em geral, o índice de falha de anticoncepcionais orais nessas mulheres é muito maior do que na população geral, chegando a cerca de 8,5% (na população geral, esse índice é em torno de 1%)⁷. É muito importante que o neurologista discuta as opções de contracepção com suas pacientes com epilepsia. No entanto, na maioria dos casos, os aspectos mais específicos relativos à escolha do método anticoncepcional mais adequado, o tipo e a dosagem dos anticoncepcionais orais devem ser discutido entre a paciente e seu ginecologista. Em geral, são necessárias preparações que contenham pelo menos 50 µg de estradiol. Sangramento durante o ciclo é um sinal claro de insuficiência dos níveis de estrógeno e algumas mulheres necessitarão de até 80 µg a 100 µg de etinilestradiol, o que pode causar náuseas como efeito adverso.

É importante que as pacientes saibam que o incremento das doses dos contraceptivos orais nem sempre é suficiente para aumentar sua eficácia. Assim, é recomendável que o uso de contraceptivo oral seja acompanhado de um método anticoncepcional de barreira.

Alternativas de métodos anticoncepcionais que não sofrem interferência dos FAEs incluem o uso de medroxiprogesterona de depósito (intramuscular) e dispositivo intrauterino.

Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência renal

Na insuficiência renal, frequentemente ocorrem crises convulsivas por uremia, distúrbios eletrolíticos, encefalopatia hipertensiva ou intoxicação por medicamentos de eliminação renal.

A metabolização da maioria dos FAEs ocorre predominantemente em nível hepático e a eliminação dos metabólitos ocorre principalmente por excreção renal.

Pacientes com insuficiência renal grave ou em diálise necessitam reduzir as doses dos FAEs excretados pelos rins e doses extras podem ser administradas depois de cada diálise. FAEs que são quase exclusivamente excretados via renal incluem levetiracetam, gabapentina e pregabalina.

Vários FAEs não necessitam de ajuste de dose na insuficiência renal a não ser em situações muito graves, incluindo PHT, VPA, CBZ e benzodiazepínicos (estes também não são removidos na diálise peritoneal ou hemodiálise). PB e primidona apresentam alto risco de intoxicação e, portanto, a dosagem precisa ser reduzida (esses dois medicamentos são removidos por diálise).

A LTG e a tiagabina não precisam de ajustes na insuficiência renal. Apesar de informações limitadas, o perfil de metabolismo e os efeitos adversos do topiramato (TPM), incluindo o risco elevado de litíase renal, tornam-no um medicamento pouco atrativo na insuficiência renal.

Uso de fármacos antiepilépticos na insuficiência hepática

Na insuficiência hepática, deve-se realizar cuidadosa monitoração clínica dos efeitos adversos dos FAEs, sendo a dosagem sérica útil no manuseio da posologia. Para agentes com elevada fração de ligação proteica (veja o item Uso de fármacos antiepilépticos em indivíduos idosos), deve-se preferir a dosagem de medicamento livre quando possível, devido à hipoalbuminemia que acompanha a insuficiência hepática.

PHT necessita ser ajustada apenas na insuficiência hepática grave. PB apresenta alto risco para intoxicação, portanto deve ser monitorado cuidadosamente e evitado quando possível. Deve-se evitar VPA na insuficiência hepática por causa da redução de sua metabolização e aumento da meia-vida com riscos elevados de intoxicação. Felbamato também deve ser evitado na insuficiência hepática.

Por apresentar metabolismo hepático, CBZ também deve ser monitorada com cautela, porém não é contraindicada na insuficiência hepática. Observações iniciais indicam que as dosagens de LTG e tiagabina precisam ser reduzidas em pacientes com insuficiência hepática.

Gabapentina, levetiracetam e pregabalina não têm metabolização hepática significativa (a eliminação ocorre por excreção renal do medicamento não metabolizado ou por hidrólise enzimática no caso do levetiracetam), portanto apresentam o perfil de medicamentos ideais para pacientes com insuficiência hepática grave.

As informações são limitadas quanto ao uso de TPM na insuficiência hepática.

Uso de fármacos antiepilépticos em indivíduos idosos

Existem diferenças importantes no tratamento das crises em indivíduos idosos. Uma decisão im-

portante é tratá-los após a primeira crise ou aguardar pela recorrência das crises como é a regra em pacientes jovens. A decisão de iniciar a terapia com FAEs deve considerar os riscos do tratamento versus os riscos de recorrência e morbidade relacionada às crises. O risco de recorrência após a primeira crise em idosos é cerca de duas vezes maior que em indivíduos jovens. Idosos também apresentam maior risco de morbidade relacionada às crises^{8,9}. Entre outros fatores, pode-se mencionar osteoporose e fragilidade óssea com risco elevado de fraturas durante as crises. Portanto, o “limiar” para a decisão de iniciar terapia antiepiléptica em idosos é, em geral, bem menor que em indivíduos jovens.

Alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento (como atrofia da mucosa gástrica, redução da motilidade gástrica, das funções hepática e renal, da concentração de albumina sérica e da massa muscular) modificam a farmacocinética dos FAEs, portanto a escolha do medicamento, a posologia, a titulação e até a dose de manutenção devem ser tratadas de maneira especial. Além disso, pacientes idosos frequentemente estão em uso de várias outras medicações por problemas diversos, havendo inúmeras possibilidades de interação medicamentosa.

A diminuição relativa de albumina sérica torna os pacientes idosos mais suscetíveis a maior risco de intoxicação por medicamentos com alta ligação proteica, como PHT e VPA. A redução da albumina sérica resulta em um aumento da proporção de fármaco livre que pode causar efeitos tóxicos, porém a concentração sérica total pode permanecer dentro da “faixa terapêutica”.

O FAE ideal para idosos deveria preencher os seguintes critérios: uma ou duas ingestas diárias, baixo custo, efeitos colaterais ou toxicidade mínima, pouca ou nenhuma interação medicamentosa, baixa ligação proteica, farmacocinética linear, pouca ou nenhuma reação alérgica ou potencial de reação idiossincrásica e disponibilidade de apresentação parenteral.

Dentre os FAEs “clássicos” (ou mais antigos), PHT, VPA e PB apresentam desvantagens inerentes ao tratamento em idosos. PB é um medicamento seguro, porém alterações comportamentais e sedação tornam-no não recomendável como primeira escolha na terceira idade. As interações medicamentosas são proeminentes com PHT e VPA. Além disso, a cinética não linear de PHT é um problema importante. VPA é eficaz para controlar todos os tipos de crises e, apesar de poder induzir tremor (ou síndrome parkinsoniana em doses mais altas) em idosos, tem um baixo potencial para distúrbios cognitivos. A dosagem de VPA necessária para a maioria dos idosos é baixa e geralmente bem tolerada, e formulações de liberação lenta podem ser administradas em uma tomada diária. CBZ oferece uma cinética linear e é menos sedativa que PB¹⁰. CBZ apresenta interações medicamentosas significativas, porém menos importantes que PHT. Hiponatremia e problemas de condução cardíaca induzidos por CBZ são mais frequentes em idosos. OXC pode ser uma alternativa por apresentar o mesmo perfil de eficácia e potencialmente menos efeitos adversos que CBZ, porém promove mais frequentemente hiponatremia em idosos. Recomenda-se dosagem sérica de sódio periódica para idosos em uso de OXC, sobretudo quando apresentam outros fatores de risco para hiponatremia, como uso de diuréticos, vômitos, diarreia, desidratação e procedimentos cirúrgicos. Um estudo de metanálise sugere que CBZ pode ser mais eficaz que VPA em controlar crises parciais e tal diferença parece ser maior em pacientes idosos¹¹.

Gabapentina, que é efetiva no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, oferece várias propriedades que sugerem ser essa uma boa opção para tratar crises parciais em idosos. No entanto, é um medicamento pouco eficaz para controlar as

crises. Sua vantagem seria relativa aos efeitos adversos e às interações medicamentosas. GBP não tem metabolização hepática significativa (a eliminação ocorre por excreção renal do medicamento não metabolizado), nenhuma interação medicamentosa tem sido identificada e poucos efeitos colaterais foram relatados. Os inconvenientes são a meia-vida curta (seis a nove horas), necessitando de três ingestas diárias, e o custo elevado.

Dentre os FAEs mais recentes, LTG tem sido o mais investigado em idosos. Um estudo multicêntrico sugere que LTG é tão eficaz quanto e mais bem tolerada que CBZ em crises parciais e generalizadas em idosos¹². LTG apresenta interação com um número menor de medicamentos comparada com CBZ e PHT e não influencia significativamente o metabolismo de outros FAEs ou da varfarina. *Rash* cutâneo pode ser um problema em idosos, necessitando de doses iniciais menores e titulação ainda mais lenta que para indivíduos jovens. TPM é um FAE eficaz para crises parciais e tônico-clônicas generalizadas, porém seu efeito sedativo e alterações cognitivas podem ser fatores limitantes para seu uso em idosos^{13,14}.

Em geral, os efeitos adversos de FAEs podem ser minimizados começando sempre com uma dose baixa e fazendo uma titulação lenta. A maioria dos idosos responderá a doses mais baixas de FAEs que adultos jovens. Monoterapia é preferível sempre, sobretudo para o paciente que já utiliza medicações para outras doenças. No entanto, se o paciente idoso não está com as crises controladas com a dose máxima tolerada de um FAE, bons resultados podem ser obtidos com a associação de um segundo FAE, sempre o iniciando com doses baixas. Antes de prescrever FAEs para idosos, é fundamental instruir os parentes e cuidadores sobre os riscos, efeitos adversos e, principalmente, potenciais interações com outros medicamentos.

Referências bibliográficas

1. Andermann E, Andermann F, Dansky L. Counseling for women of childbearing age. In: Dam M, Gram L, Penry JK (eds.). *Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press, 1981. p. 219-27.
2. Oguni M, Dansky L, Andermann E, et al. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. *Brain & Development*. 1992;14:371-80.
3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10:609-17.
4. Cramer JA, Mattson RH. Hormones and epilepsy. In: Wyllie E (ed.). *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 686-93.
5. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology*. 1992;42(suppl. 5):32-42.
6. Costa AL, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(2):148-9.
7. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54:405-14.
8. Rowan JA. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology*. 1998;51(suppl. 4):S28-S33.
9. Marson AG, Williamson PR, Clough H, et al. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2002;43:505-13.
10. Tallis R, Boon P, Perucca E, et al. Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord*. 2002;4(suppl. 2):S33-S39.
11. Gillham RA, Williams N, Weidmann KD, et al. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*. 1990;7:219-25.
12. Brodie MJ, Overstall P, Giorgi L and the UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multi-centre, double-blind comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;37:81-7.
13. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
14. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet. Neurol*. 2011;10:446-56.

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Assistente Doutor da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

Crises refratárias ocasionam prejuízo na qualidade de vida de pacientes com epilepsia. Crises mal controladas estão associadas a ocorrência de acidentes, lesões físicas, transtornos psiquiátricos, declínio cognitivo progressivo, estigma e exclusão social¹⁻⁴. Além disso, a mortalidade de pacientes com epilepsia refratária eleva-se quando comparada à da população em geral, em parte pela ocorrência de morte súbita e inexplicada⁵⁻⁷. Portanto, existe uma busca constante no sentido de se compreender os mecanismos responsáveis pela refratariedade a fármacos antiepilépticos (FAEs) e de se encontrar alternativas para contornar esse problema clínico tão importante.

Desde o início do tratamento medicamentoso das epilepsias, com brometo de potássio em 1857, por Sir Charles Locock, pacientes, médicos e a indústria farmacêutica anseiam por medicamentos que tratem de forma segura e eficaz os pacientes com essa doença. A descoberta do efeito de fármacos como fenobarbital e valproato e o desenvolvimento de fármacos com mecanismos de ação especificamente voltados ao tratamento da epilepsia, como vigabatrina e lamotrigina, trouxeram novas esperanças para médicos e pacientes.

Entretanto, a despeito de todos os FAEs disponíveis, estima-se que cerca de um terço dos pacientes com epilepsia não obtém controle adequado de suas crises com tratamento medica-

mentoso⁸. Essa porcentagem é maior em pacientes com epilepsia focal do que nos pacientes com epilepsia generalizada idiopática⁹. Neste capítulo, serão discutidos o conceito de refratariedade ao tratamento clínico em epilepsia, os fatores de risco e as causas dessa refratariedade, além dos possíveis mecanismos implicados na refratariedade aos FAEs.

O que é epilepsia refratária?

O termo epilepsia refratária é preferível ao termo epilepsia intratável. Por intratável, entende-se condição não passível de tratamento de qualquer natureza ou modalidade, enquanto refratariedade se refere aos casos de epilepsia em que não há resposta adequado ao tratamento medicamentoso. Mas como definir refratariedade ao tratamento clínico?

Refratariedade poderia ser definida como ausência de resposta adequada a todos os fármacos disponíveis e apropriados ao tratamento de determinada síndrome epiléptica. Porém, esse conceito mais amplo ocasiona dificuldades na abordagem de pacientes com epilepsia, uma vez que é necessário um período muito longo para demonstrar que nenhum dos fármacos disponíveis pode controlar as crises de um determinado paciente. Uma definição operacional é, portanto, necessária.

O conceito de refratariedade ao tratamento clínico em epilepsia permaneceu indefinido durante muito tempo. Clínicos e pesquisadores usavam diversos critérios diferentes, tornando difícil a comparação de resultados no tratamento de pessoas com epilepsia. Em 2010, a International League Against Epilepsy (ILAE) publicou uma definição de epilepsia resistente ao tratamento com FAEs¹⁰. Essa publicação permitiu que houvesse uma maior homogeneização na definição de refratariedade.

A definição da ILAE define dois níveis para a categorização do desfecho clínico após intervenção para tratamento de um paciente com epilepsia, seja essa intervenção um FAE ou outro tratamento, como cirurgia de epilepsia. No nível 1, são definidos o controle das crises e a ocorrência de efeitos adversos (Tabela 1). Nesse nível, os pacientes são classificados em categorias “livre de crises” ou “não livre de crises”. Se as informações, em um dado momento, não são suficientes para determinar a categoria, o desfecho é classificado como “indeterminado”. É importante destacar que para que o desfecho seja categorizado como “livre” ou “não livre” de crises, a intervenção – como o FAE – deve ser considerada “apropriada” e “adequada”. Por “apropriada” entende-se que o FAE utilizado tem eficácia demonstrada para a síndrome epiléptica de um determinado paciente. No que tange aos FAEs, intervenção “adequada” denota o uso de um determinado FAE em dose suficiente e por tempo suficiente. Caso o fármaco seja suspenso precocemente – por exemplo, por conta de efeitos adversos –, a “falha” no tratamento não se deveu à refratariedade propriamente dita, mas sim a questões relativas à tolerabilidade ao fármaco. Nesse caso, o desfecho seria considerado “indeterminado”, pois a intervenção não teria sido adequada.

No nível 2 da definição, epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos é definida como a falha de dois fármacos antiepilépticos escolhidos apropriadamente e tolerados, usados em monoterapia ou em combinação, em deixar o paciente persistentemente livre de crises.

Essa definição operacional permite que os pacientes com epilepsia sejam definidos como resistentes ao tratamento clínico, podendo ser encaminhados para outras formas de tratamento, como dieta cetogênica, cirurgia de epilepsia ou neuromodulação.

Tabela 1. Categorização de desfechos clínicos após intervenção para tratamento de epilepsia

Dimensão do desfecho		
Controle de crises	Ocorrência de efeitos adversos	Categoria do desfecho
Livre de crises	A. Não	1A
	B. Sim	1B
	C. Indeterminado	1C
Falha no tratamento	A. Não	2A
	B. Sim	2B
	C. Indeterminado	2C
Indeterminado	A. Não	3A
	B. Sim	3B
	C. Indeterminado	3C

Adaptado de Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.

Quantos pacientes têm epilepsia refratária?

Cerca de um terço dos pacientes com epilepsia continuam tendo crises a despeito do tratamento com FAEs¹¹. Esse número não parece ter mudado significativamente nas últimas décadas com a descoberta de novos FAEs, com mecanismos de ação diferentes.

Em um trabalho publicado em 2000¹², Kwan e Brodie estudaram, prospectivamente, 525 com epilepsia – crianças e adultos – diagnosticados e seguidos em um único centro, em Glasgow, na Escócia. Durante o seguimento, 63% dos pacientes permaneceram livres de crises com o tratamento com FAEs ou após o término dele. No subgrupo de 470 pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e previamente não tratada, o número foi semelhante: 64% dos pacientes ficaram livres de crises com o tratamento clínico. Em 2012, o mesmo grupo realizou um estudo com um número maior de pa-

cientes¹³. A amostra incluiu pacientes avaliados no estudo anterior. Nesse estudo mais recente, foram incluídos 1.098 pacientes com idades entre 9 e 93 anos. Na última visita clínica, 749 (68%) pacientes estavam livres de crises, sendo 678 (62%) em monoterapia. Observa-se que houve pouca diferença na porcentagem de pacientes livres de crises quando comparada à do estudo anterior, a despeito da disponibilidade de novos FAEs. De fato, embora os novos FAEs tenham sido um avanço significativo em termos de perfil de segurança e, em certa medida, de tolerabilidade, esses fármacos não mudaram a porcentagem de pacientes com epilepsia refratária de forma mensurável ou convincente¹⁴.

Quais são as epilepsias refratárias?

A resposta ao tratamento medicamentoso depende de uma série de fatores, incluindo a idade do paciente, o tipo de crise epiléptica, a frequência de crises e o tempo de evolução da epilepsia antes do início do tratamento. Alguns fatores se relacionam a um mau prognóstico em relação ao controle das crises, como idade de início precoce^{15,16}, crises frequentes, crises com generalização secundária, ausência de controle das crises com o primeiro FAE em regime adequado^{12,13,17}, uso de mais de dois FAEs^{12,13}, presença de lesão estrutural nos exames de neuroimagem, retardo mental e anormalidades do exame neurológico¹⁸.

Provavelmente, o fator preditivo mais importante para haver resposta ao tratamento clínico é a síndrome epiléptica a ser tratada. Algumas síndromes epilépticas trazem desde seu diagnóstico uma possibilidade menor de resposta ao tratamento clínico: síndrome de Ohtahara, nos neonatos; síndromes de West e Dravet, nos lactentes; Lennox-Gastaut, Doose e Rasmussen, em crianças; e epilepsias secundárias a malformações do desenvolvimento cortical em diversas faixas etárias¹⁸.

As síndromes epilépticas com crises parciais tendem a ser mais resistentes ao tratamento clínico do que as epilepsias generalizadas idiopáticas^{12,13}. Em um estudo compreendendo 2.200 pacientes adultos com epilepsia, Semah et al.⁹ observaram que, após um ano de tratamento com FAEs em regime adequado, 82% dos pacientes com epilepsia generalizada idiopática estavam livres de crises. No grupo de pacientes com epilepsias focais, ficaram livres de crises 35% dos pacientes no grupo com epilepsia focal sintomática e 35% daqueles com epilepsia focal criptogênica. Nesse estudo, apenas 11% dos pacientes com esclerose hipocampal (EH) ficaram livres de crise após um ano de tratamento. Esse número foi ainda menor (3%) no grupo de pacientes com *dual pathology*, definida como EH associada à outra lesão epileptogênica (Figura 1). A EH (Figura 2) claramente se associa a uma má resposta ao tratamento com FAEs¹⁹.

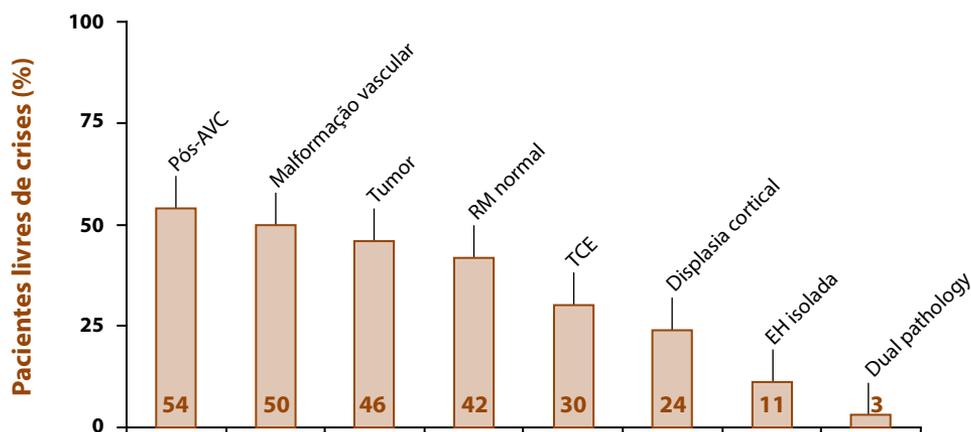


Figura 1. Controle de crises em pacientes com epilepsia focal, de acordo com os achados na ressonância magnética de encéfalo⁹.

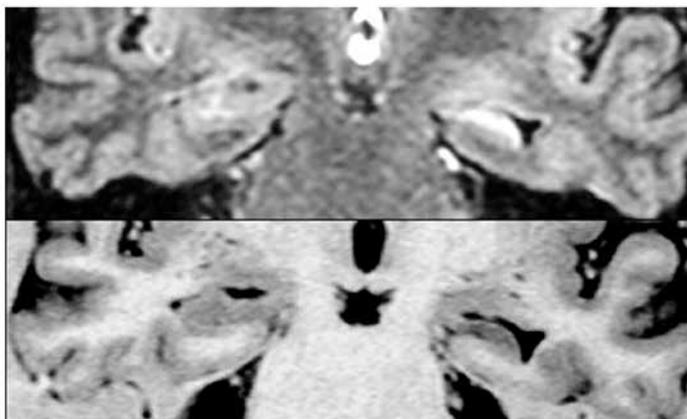


Figura 2. Na parte superior da figura, sequência coronal pesada em FLAIR mostrando hipersinal no hipocampo esquerdo. Na parte inferior, a sequência coronal em IR mostra redução volumétrica e perda da estrutura interna do hipocampo esquerdo, que se encontra verticalizado em relação ao direito. Os achados nesse caso são compatíveis com esclerose hipocampal esquerda.

O que é pseudorefratariedade?

Na realidade, uma parcela dos pacientes com crises consideradas refratárias apresenta uma condição denominada pseudorefratariedade, que consiste no controle inadequado de crises devido a fatores não diretamente relacionados à refratariedade propriamente dita, ou seja, à resistência ao tratamento com FAEs. Alguns fatores podem determinar a pseudorefratariedade:

- Crises psicogênicas não epiléticas (ou crises pseudoepiléticas): eventos de natureza não epilética são frequentemente confundidos ou diagnosticados como crises epiléticas²⁰. Podem apresentar características clínicas muito semelhantes às das crises epiléticas, o que dificulta o diagnóstico diferencial, principalmente em pacientes que também apresentam crises epiléticas. Muitas vezes, o diagnóstico só pode ser feito com o auxílio da monitoração com vídeo-EEG. Os eventos não epiléticos não respondem ao tratamento com FAEs, o que pode levar à falsa impressão de refratariedade.
- Outros eventos paroxísticos: são vários os eventos paroxísticos, de causa neurológica ou não, que, por causarem alterações transitórias do nível de consciência, podem ser confundidos com crises epiléticas. Dentre os mais comuns, pode-se citar síncope e arritmias cardíacas, ataque isquêmico transitório, hipoglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos recorrentes, intoxicação por álcool ou drogas ilícitas. Em geral, o diagnóstico desses eventos pode ser feito com base nos dados clínicos referidos pelo paciente. Entretanto, a exemplo das crises psicogênicas não epiléticas, pode haver dificuldades no diagnóstico, levando a uma abordagem incorreta do problema.
- Diagnóstico sintomático errado: o diagnóstico equivocado das crises do paciente pode levar à classificação inadequada da síndrome epilética e, por conseguinte, ao tratamento inapropriado. Um exemplo frequente na prática clínica são pacientes com epilepsia mioclônica juvenil diagnosticados como tendo crises focais e tratados com carbamazepina ou fenitoína, sem controle das crises e frequentemente com piora clínica.
- Interação medicamentosa: pacientes com epilepsia de difícil controle são comumente tratados com associações de dois ou mais FAEs. Es-

ses fármacos podem apresentar interações que dificultam o controle das crises. Medicamentos indutores do citocromo P450 levam à redução do nível sérico de outros fármacos metabolizados por esse sistema enzimático. Dessa forma, a despeito do tratamento com doses habitualmente adequadas de FAEs, pacientes em politerapia poder apresentar crises refratárias por causa do nível sérico baixo dos fármacos utilizados.

- Tolerância aos FAEs: alguns FAEs, particularmente os benzodiazepínicos, podem induzir tolerância ao longo do tratamento, ou seja, uma resposta inicialmente boa ao tratamento pode se perder com a continuidade deste. Estratégias como rodízio de benzodiazepínicos são tentativas de contornar esse problema.
- Má adesão: evidentemente, má adesão ao tratamento também pode resultar em crises aparentemente intratáveis.
- Hábitos de vida inadequados: determinadas síndromes epilépticas cursam com crises com fator desencadeante muito bem definido. Talvez o exemplo mais comum na prática clínica seja a epilepsia mioclônica juvenil, em que os pacientes muito frequentemente apresentam crises desencadeadas pela privação de sono. Nesse caso, mesmo com o tratamento com fármacos apropriados e em doses adequadas, um hábito de vida inadequado, como má higiene do sono, acaba por levar a um controle insatisfatório das crises.

Tratamento medicamentoso pode ser ineficaz caso seja utilizado um fármaco inapropriado, se um FAE apropriado for usado em dose insuficiente ou administrado de forma inapropriada, ou se ocorrerem interações medicamentosas adversas ou desenvolvimento de tolerância a esse fármaco^{4,11}.

Qual é a história natural das epilepsias refratárias?

O início precoce da epilepsia e um período prolongado antes do início do tratamento, bem como

controle inadequado das crises no início do tratamento medicamentoso, são fatores reconhecidamente relacionados a um mau prognóstico no tocante ao controle das crises epilépticas com FAEs^{9,12,18}. Entretanto, pacientes com epilepsia de curso aparentemente benigno no início do quadro podem evoluir para uma situação de refratariedade.

Após o início da epilepsia, uma parcela significativa de pacientes pode apresentar um ou mais períodos de remissão, isto é, períodos em que esses pacientes ficam livres de crises, para mais tarde voltarem a apresentá-las. Em um estudo multicêntrico que incluiu pacientes com epilepsia focal refratária submetidos à avaliação pré-cirúrgica, 26% desses pacientes tinham apresentado ao longo de sua evolução período de remissão igual ou superior a um ano²¹. Dados semelhantes foram obtidos em um estudo brasileiro: em uma população homogênea de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial refratária ao tratamento clínico, 19,2% desses pacientes apresentaram período prévio de remissão das crises²². Esses dados mostram que um curso benigno no início da epilepsia não significa necessariamente que o paciente terá sempre boa resposta aos FAEs.

Por outro lado, alguns pacientes podem ter crises inicialmente resistentes ao tratamento clínico, para depois conseguirem um bom controle com FAEs. Em seu estudo de 2012, Brodie et al.¹³ identificaram quatro padrões de resposta ao tratamento com FAEs: padrão A, com controle das crises precoce e sustentado; B, controle tardio, mas sustentado; C, alternância entre períodos de crises controladas e resistentes ao tratamento; e D, crises nunca controladas. Em sua série de 1.098 pacientes seguidos prospectivamente, o padrão A foi observado em 37% deles, o B, em 22%, o C, em 16% e o D, em 25%. É interessante notar que mais de um terço dos pacientes (22% do padrão B e 16% do padrão C) apresentou crises refratárias ao tratamento em determinados momentos de seu seguimento, para depois ter controle adequado dessas crises, sustentado (padrão B) ou não (padrão C).

Como foi observado, algumas síndromes epiléticas têm maior probabilidade de cursar com crises refratárias, como a epilepsia do lobo temporal secundária à EH e as epilepsias relacionadas às malformações do desenvolvimento cortical^{9,18}. Considerando-se as potenciais consequências negativas a longo prazo de crises persistentes, torna-se importante a identificação precoce de pacientes com epilepsia refratária, para que a esses pacientes sejam oferecidas, o mais cedo possível, alternativas ao tratamento clínico¹².

Mecanismos envolvidos na refratariedade

Paul Erlich, considerado o pai da quimioterapia, lamentou que a resistência aos novos fármacos para o tratamento do câncer seguia o desenvolvimento desses medicamentos como uma “sombra fiel”. Da mesma forma, o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da epilepsia não impediu que uma parcela significativa dos pacientes – cerca de um terço – continue apresentando crises refratárias ao tratamento com esses fármacos. Nem mesmo um curso aparentemente benigno nos primeiros anos de evolução pode predizer que esses pacientes não progredirão para uma situação de refratariedade^{21,22}. As crises desses pacientes exibem resistência a fármacos com diferentes mecanismos de ação, o que sugere que a resistência não se deve a fatores relacionados a esses mecanismos. O fato de que as crises apresentam resistência à maioria, senão a todos os FAEs conhecidos, sugere que essa resistência se deva a fatores intrínsecos ou adquiridos inespecíficos, que afetam, de forma ampla, a resposta aos FAEs. Mas quais seriam, então, os mecanismos envolvidos na refratariedade aos FAEs?

Nos últimos anos, duas hipóteses têm concentrado a maiorias dos estudos sobre refratariedade em epilepsia: a hipótese da alteração dos sítios de ação dos FAEs no tecido epileptogênico e a hipó-

tese das proteínas transportadoras de múltiplos FAEs. Entretanto, essas duas hipóteses não são capazes de explicar todos os aspectos relativos à refratariedade, o que levou ao surgimento de novas hipóteses, que serão discutidas brevemente.

Alteração dos sítios de ação dos fármacos antiepiléticos

O primeiro mecanismo a ser destacado é a natureza da lesão. Algumas lesões têm maior epileptogenicidade, como a EH²³ e a displasia cortical focal²⁴. Na epilepsia do lobo temporal com EH, a reorganização celular no hipocampo, com brotamento de fibras musgosas^{25,26}, torna o tecido anormal particularmente epileptogênico.

Alterações de receptores nas células hipocâmpais podem torná-las resistentes à ação dos FAEs^{27,28}. Alterações em receptores podem contribuir para a resistência a FAEs em outras síndromes epiléticas. Em pacientes com epilepsia crônica, é possível que a densidade, a distribuição e a estrutura molecular e a função de canais iônicos estejam alteradas, impedindo as modificações de conformação que normalmente ocorrem para promover a ação anticonvulsivante dos fármacos^{28,29}. Um exemplo é o que ocorre na epilepsia generalizada com crises febris *plus* (GEFS+) tipo 1, uma síndrome epilética caracterizada por crises febris na infância, seguidas de crises generalizadas na vida adulta, relacionada a uma mutação do gene SCN1B da subunidade b1 do canal de sódio, localizado no braço longo do cromossomo 19^{30,31}.

As alterações nos sítios de ação dos FAEs podem ser genéticas – como no caso da síndrome GEFS+ – ou adquiridas. Exemplos de alterações adquiridas são a internalização de receptores gabaérgicos durante a evolução do estado de mal epilético e a diminuição da sensibilidade de neurônios do setor CA1 do hipocampo à carbamazepina em pacientes com EH e epilepsia do lobo temporal resistente ao tratamento clínico. Entretanto, dada a diversidade de estruturas mo-

leculares em que agem os diferentes FAEs, parece improvável que todos esses alvos moleculares sofressem alterações de tal forma a originar resistência a todos os FAEs utilizados no tratamento dos pacientes com epilepsia³².

Além da natureza da lesão epileptogênica, sua localização também influi na resposta ao tratamento¹⁹: quando comparados a pacientes com lesões extratemporais, pacientes com EH tendem a ter menor controle de suas crises com o tratamento clínico.

Proteínas transportadoras de múltiplos fármacos antiepilépticos

Talvez o dado mais intrigante para os pesquisadores que trabalham com o desenvolvimento de novos FAEs seja o fato de que pacientes com epilepsia refratária em geral não respondem a novos fármacos, mesmo com mecanismos de ação diferentes. Esse fato levou ao desenvolvimento de um novo conceito: a resistência a múltiplos medicamentos (RMM).

A RMM consiste no fenômeno de resistência simultânea a fármacos não relacionados³³. Esse fenômeno foi inicialmente estudado em pacientes com câncer que apresentavam resistência a múltiplos medicamentos quimioterápicos. Mecanismos para explicar essa resistência foram sugeridos, in-

cluindo a detoxificação dos fármacos utilizados, a alteração na apoptose induzida por medicamentos e a redução no acúmulo do fármaco³³. A redução da concentração de medicamentos em seu sítio de ação foi relacionada à expressão de uma proteína codificada pelo gene *mdr1*, a glicoproteína P (*P-glycoprotein*), ou P-gp³⁴. A P-gp é uma proteína transmembrana que funciona como bomba de efluxo de fármacos³⁵. Normalmente, é encontrada em células no intestino, no fígado, no rim e no endotélio capilar de vasos intracranianos. Em tecido nervoso normal, a P-gp não é encontrada em neurônios nem em células da glia. Em tecido epileptogênico, entretanto, P-gp agiria transportando FAEs do tecido de volta para o sangue, diminuindo, assim, a concentração desses fármacos em seu sítio de ação^{36,37} (Figura 3). Vários fármacos, incluindo a fenitoína, o fenobarbital, a lamotrigina e a oxcarbazepina, provavelmente são substratos para P-gp^{38,39}, mas ainda há incertezas em relação a outros FAEs, e para a maioria deles, faltam evidências robustas de que são efetivamente transportados pela P-gp em humanos^{40,41}.

A P-gp pertence à superfamília de proteínas *adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette* (ABC), que inclui, ainda, outra proteína transportadora de fármacos, a *multidrug resistance-associated protein* (MRP). Atualmente, a P-gp é conhecida como ABCB1 e a MRP, como ABCC1.

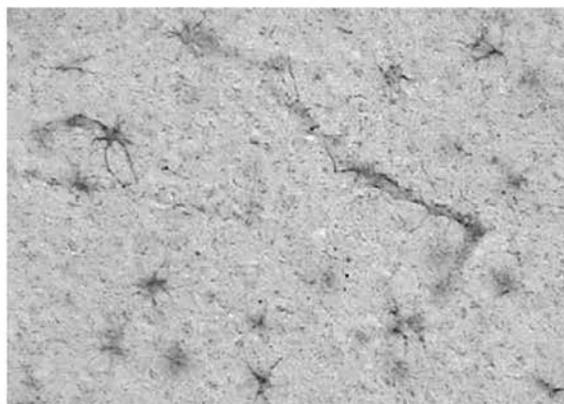


Figura 3. Superexpressão de P-gp em tecido cerebral de paciente com epilepsia refratária.

A partir da experiência com as proteínas transportadoras de medicamentos em pacientes com câncer, o papel delas proteínas começou a ser estudado em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

Tishler et al.⁴² demonstraram uma superexpressão do gene *mdr1*, que codifica a proteína P-gp, no cérebro de 11 de 19 pacientes com epilepsia focal intratável submetidos à cirurgia para tratar as crises. Os autores concluíram que essa expressão aumentada pode contribuir para a natureza refratária da epilepsia desses pacientes, uma vez que pode se associar a menores concentrações de FAEs no parênquima cerebral. Estudos com imuno-histoquímica demonstraram uma superexpressão de P-gp nos astrócitos e nos neurônios de pacientes com epilepsia secundária a malformações do desenvolvimento cortical^{43,44}, epilepsia do lobo temporal com EH^{45,46} e esclerose tuberosa⁴⁷.

Não se sabe ao certo a causa da superexpressão das proteínas da superfamília ABC no tecido cerebral dos pacientes com epilepsia refratária. Em geral, a superexpressão dessas proteínas é limitada à região da anormalidade histopatológica (EH, displasia cortical), não sendo observada em tecido não lesional adjacente⁴⁶. Essa superexpressão não seria, portanto, resultado de crises epiléticas repetidas ou da exposição continuada do tecido cerebral a FAEs. Em modelos animais, entretanto, crises isoladas⁴⁸ ou repetidas⁴⁹ foram capazes de induzir superexpressão do gene *mdr* (que codifica a P-gp) no córtex e no mesencéfalo. Um estudo em humanos⁵⁰ demonstrou superexpressão das proteínas ABCB1 e ABCC1 em tecido cerebral normal de um paciente que faleceu em decorrência de *status epilepticus* e, no exame anatomopatológico, apresentava displasia cortical hemisférica unilateral. Nesse caso, os autores sugerem que a superexpressão dessas proteínas no tecido do hemisfério contralateral à lesão tenha sido re-

sultado das crises repetidas, o que poderia explicar o desenvolvimento de resistência a FAEs em pacientes com *status epilepticus* prolongado, além de enfatizar a necessidade de tratamento rápido e adequado a esses pacientes.

Variações na expressão e no nível de atividade da ABCB1 podem ter impacto significativo na eficácia terapêutica de muitos fármacos^{51,52}, como quimioterápicos e FAEs. Portanto, a capacidade de detectar alelos relevantes para a expressão e/ou atividade da ABCB1 seria fundamental para tratar pacientes que utilizam medicamentos reconhecidos como substratos para a ABCB1. Em 2003, Siddiqui et al.⁵³ identificaram um fator genético associado à resistência a FAEs: quando comparados com pacientes responsivos ao tratamento com FAEs, pacientes com crises refratárias tinham maior probabilidade de ter o genótipo CC do que o genótipo TT para a proteína ABCB1 (P-gp). Outros polimorfismos de genes de proteínas transportadoras foram estudados com resultados conflitantes⁵⁴⁻⁵⁶.

Além da superfamília de proteínas ABC, outras proteínas implicadas na resistência a fármacos quimioterápicos para o tratamento de neoplasias do sistema nervoso central também podem estar envolvidas na resistência a FAEs. Sisodiya et al.⁵⁷ demonstraram uma superexpressão da *major vault protein* (MVP) no tecido cerebral de pacientes com epilepsia focal refratária secundária à EH, displasia cortical focal e tumor neuroepitelial disemбриopásico.

Apesar da associação entre expressão de proteínas transportadoras e refratariedade, a prova de causalidade depende da demonstração – em humanos – de que a resistência a múltiplos fármacos pode ser revertida pela inibição da proteína transportadora. Um dos candidatos a inibidor da P-gp é o bloqueador de canal de cálcio verapamil. Apesar de algumas evidências recentes⁵⁸, os resultados têm sido desapontadores⁵⁹.

Outras hipóteses

A insuficiência das hipóteses anteriores em explicar a causa da refratariedade na maioria dos pacientes com epilepsia e crises resistentes ao tratamento com FAEs levou à busca de novas hipóteses.

A hipótese da gravidade intrínseca postula que a farmacoresistência é uma propriedade inerente da epilepsia, relacionada à gravidade da doença^{60,61}. De acordo com essa hipótese, a gravidade da epilepsia de um paciente pode ser avaliada, do ponto de vista prático, sob diversos aspectos diferentes, incluindo os tipos de crises apresentados pelo paciente, impacto na qualidade de vida, incapacidade causada pelas crises, comorbidades, mortalidade relacionada às crises ou, ainda, por biomarcadores como medidas de lesão neuronal, alterações patológicas ou eletroencefalográficas. No momento, não há consenso sobre qual deve ser o melhor parâmetro para avaliar a gravidade da epilepsia. A frequência de crises é uma medida objetiva que parece ser um marcador apropriado de gravidade, mas não deve ser considerada o único marcador. A gravidade da epilepsia pode ser vista, ainda de acordo com essa hipótese, como uma propriedade neurobiológica da epilepsia e, como tal, simplesmente refletir a magnitude do processo epiléptico.

Uma outra hipótese proposta é a da metilação, segundo a qual modificações genômicas que não envolvem mudanças na sequência do DNA *per se* (ou seja, mudanças epigenéticas) podem causar farmacoresistência em pacientes com epilepsia⁶². As crises epilépticas causam despolarização excessiva da membrana neuronal, o que, por sua vez, pode influenciar o núcleo da célula. Dessa forma, as crises podem mediar modificações epigenéticas que resultam em metilação genômica persistente e modificações pós-translacionais. Esse mecanismo já foi demonstrado em pacientes com câncer em tratamento com fármacos quimioterápicos. A

exemplo do que ocorreu com as proteínas transportadoras de FAEs, a refratariedade em epilepsia pode compartilhar mecanismo semelhantes com a resistência aos agentes quimioterápicos.

A intratabilidade em pacientes com epilepsia certamente decorre de uma série de fatores associados. Fatores genéticos e adquiridos provavelmente atuam em conjunto, determinando o caráter de refratariedade de uma parte dos pacientes com epilepsia. A ampla compreensão desses fatores pode ajudar médicos e pesquisadores a desenvolver novas estratégias que, no futuro, livrarão os pacientes com epilepsia da sombra da intratabilidade.

Referências bibliográficas

1. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med.* 1999;340(20):1565-70.
2. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure.* *Eur J Epilepsy.* 2002;11(2):77-84.
3. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2006;60(1):80-7.
4. Pedley TA, Hirano M. Is refractory epilepsy due to genetically determined resistance to antiepileptic drugs? *N Engl J Med.* 2003;348(15):1480-2.
5. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, et al. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia.* 2005;46(suppl. 11):S18-S27.
6. Tomson T, Walczak T, Sillanpää M, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia.* 2005;46(suppl. 11):S54-S61.
7. Surges R, Thijs RD, Tan HL, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(9):492-504.
8. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1993;34(6):1007-16.
9. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998;51(5):1256-62.
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the

- ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2009;51(6):1069-77.
11. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(10):919-26.
 12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
 13. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-54.
 14. Pohlmann-Eden B, Weaver DF. The puzzle(s) of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54:1-4.
 15. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996;37(1):24-30.
 16. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, et al. Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;99(6):329-33.
 17. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, et al. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;57(12):2259-64.
 18. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia*. 2002;43(4):437-44.
 19. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001;42(3):357-62.
 20. LaFrance WC, Baker GA, Duncan R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*. 2013;54(11):2005-18.
 21. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*. 2003;60(2):186-90.
 22. Miyashira FS, Pieri A, Oliveira DS, et al. Does remission of seizures predict a better prognosis in temporal lobe epilepsy due to mesial temporal sclerosis? *J Epilepsy Clin Physiol*. 2004;10(2):79-82.
 23. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;35(6):640-54.
 24. Palmieri A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991;30(6):741-9.
 25. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, et al. Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience*. 1991;42(2):351-63.
 26. Thom M, Martinian L, Catarino C, et al. Bilateral reorganization of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis: a postmortem study. *Neurology*. 2009;73(13):1033-40.
 27. Blümcke I, Beck H, Lie AA, et al. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;36(2-3):205-23.
 28. Elger CE. Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue. *Epilepsia*. 2003;44(suppl. 5):S9-S15.
 29. Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;53(4):469-79.
 30. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4):366-70.
 31. Wallace RH, Scheffer IE, Parasivam G, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002;58(9):1426-9.
 32. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006;129(Pt 1):18-35.
 33. Ling V. Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40(suppl.):S3-S8.
 34. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science*. 1992;258(5088):1650-4.
 35. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, et al. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(7):3900-5.
 36. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(1):7-14.
 37. Sisodiya SM. Mechanisms of antiepileptic drug resistance. *Current Opinion in Neurology*. 2003;16(2):197-201.

38. Borst P, Evers R, Kool M, et al. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(16):1295-302.
39. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport.* 2001;12(16):3557-60.
40. Owen A, Pirmohamed M, Tettey JN, et al. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(4):345-9.
41. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, et al. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(10):930-42.
42. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia.* 1995;36(1):1-6.
43. Sisodiya SM, Lin WR, Squier MV, et al. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. *Lancet.* 2001;357(9249):42-3.
44. Sisodiya SM, Heffernan J, Squier MV. Over-expression of P-glycoprotein in malformations of cortical development. *Neuroreport.* 1999;10(16):3437-41.
45. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(12):1501-6.
46. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain.* 2002;125(Pt 1):22-31.
47. Lazarowski A, Sevlever G, Taratuto A, et al. Tuberculous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. *Pediatric Neurol.* 1999;21(4):731-4.
48. Kwan P, Sills GJ, Butler E, et al. Regional expression of multidrug resistance genes in genetically epilepsy-prone rat brain after a single audiogenic seizure. *Epilepsia.* 2002;43(11):1318-23.
49. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neurosci.* 2002;22(14):5833-9.
50. Sisodiya SM, Thom M. Widespread upregulation of drug-resistance proteins in fatal human status epilepticus. *Epilepsia.* 2003;44(2):261-4.
51. Hoffmeyer S, Burk O, Richter von O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3473-8.
52. Ramachandran V, Shorvon SD. Clues to the genetic influences of drug responsiveness in epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44(suppl. 1):S33-S7.
53. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1442-8.
54. Kwan P, Wong V, Ng PW, et al. Gene-wide tagging study of the association between ABCC2, ABCC5 and ABCG2 genetic polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy. *Pharmacogenomics.* 2011;12(3):319-25.
55. Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):353-62.
56. Hilger E, Reinthaler EM, Stogmann E, et al. Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy. *Pharmacogenomics.* 2012;13(2):185-90.
57. Sisodiya SM, Martinian L, Scheffer GL, et al. Major vault protein, a marker of drug resistance, is upregulated in refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44(11):1388-96.
58. Feldman M, Asselin M-C, Liu J, et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *The Lancet Neurology.* 2013;12(8):777-85.
59. Löscher W, Luna-Tortós C, Römermann K, et al. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr Pharm Des.* 2011;17(26):2808-28.
60. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr.* 2008;8(5):127-30.
61. Rogawski MA. The intrinsic severity hypothesis of pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2013;54:33-40.
62. Kobow K, El-Osta A, Blümcke I. The methylation hypothesis of pharmacoresistance in epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:41-7.

Principais fármacos antiepilépticos

Classe	Fármaco	Indicações e tipos de crises	Doses preconizadas para adultos	Doses preconizadas para crianças
Aminoácidos	Gabapentina (GBP)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	900 a 1800 mg/dia em três doses diárias. Primeiro dia, 300 mg; Segundo, 600 mg e então, 300 mg em três doses (até 3600 mg/dia).	Crianças: Semana 1: 10-15 mg/kg/dia, em três doses; até 25-35 mg/kg em crianças maiores de 5 anos e 40 mg/kg/dia em crianças de 3- 4 anos. Doses de até 50 mg/kg/dia em 3 tomadas são bem toleradas.
	Lacosamida (LCM)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	200- 400 mg/dia em duas doses diárias. Semana 1: 50 mg duas vezes ao dia; Incrementos dependendo da tolerabilidade- Semana 2, 100 mg duas vezes ao dia; Semana 3: 150 mg,duas vezes e então 200 mg, duas vezes ao dia.	Crianças maiores: Semana 1: 3 mg/kg/dia (1.5 mg/kg, 2 vezes ao dia). Aumentar 3 mg/kg/dia a intervalos semanais; dose máxima 6 mg/kg duas vezes ao dia (12 mg/kg/dia). Lactentes: Semana 1: 2 mg/kg duas vezes ao dia (4 mg/kg/dia). Aumentar 4 mg/kg/dia a intervalos semanais; dose máxima 8 mg/kg duas vezes ao dia (16 mg/kg/dia)
	Pregabalina (PGB)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	150-600 mg/dia em duas ou três doses diárias. Semana 1: 50 mg/dia em duas doses; aumentos a intervalos semanais de 50 mg/dia	Crianças maiores: Semana 1: 1.5-2 mg/kg duas vezes ao dia (3.5 mg/kg/dia). Aumentar 3 mg/kg/dia em doses divididas a intervalos semanais; dose máxima: 7.5 mg/kg em duas doses (15 mg/kg/dia). Lactentes: Semana 1: 2.5 mg/kg em duas doses (5 mg/kg/dia). Aumentar 5 mg/kg/dia a intervalos semanais;dose máxima 10 mg/kg duas vezes ao dia (20 mg/kg/dia)

Efeitos adversos mais comuns	Efeitos idiossincrásicos	Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE	Medicamentos comuns afetados pelo FAE
Sonolência, sintomas vestibulo-cerebelares, efeitos neurocognitivos, ganho de peso, edema periférico, disfunção erétil	Leucopenia, <i>rash</i> cutâneo	Antiácidos como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio diminuem a absorção de GBP. Administrar GBP duas horas antes do uso de antiácidos.	Nenhum; não altera contraceptivos hormonais
Tontura, cefaleia, náusea, diplopia, ataxia, sonolência, vertigem, tremor, comprometimento de memória. Aumento do intervalo PR no ECG (cuidado em pacientes com bloqueios atrioventriculares)	<i>Rash</i> cutâneo	Reduzem LCM (15-20%): CBZ, PHT, PB	Nenhum efeito sobre outros FAEs; Não tem efeito sobre contraceptivos hormonais
Sonolência, sintomas vestibulo-cerebelares, efeitos neurocognitivos, ganho de peso, edema periférico, disfunção erétil	<i>Rash</i> cutâneo, angioedema, síndrome de hipersensibilidade a drogas	GBP e PHT reduzem PGB	Nenhum; não altera contraceptivos hormonais

Classe	Fármaco	Indicações e tipos de crises	Doses preconizadas para adultos	Doses preconizadas para crianças
Barbitúricos	Fenobarbital (PB)	Crises parciais, crises tônico-clônicas primária ou secundariamente generalizadas	ORAL: 1,5 –4 mg/kg/dia. INTRAVENOSA: Dose de ataque: 10-30 mg/kg. Máximo: 100 mg/minuto ou 2 mg/kg/minuto.	ORAL: 2 –8 mg/kg/dia. (as doses mais elevadas são para lactentes). INTRAVENOSA: Dose de ataque: 10-30 mg/kg. Máximo: 100 mg/minuto ou 2 mg/kg/minuto.
	Primidona (PRM)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	Dias 1-3: 100-125 mg ao deitar; Dias 4-6: 100-125 mg duas vezes ao dia; Dias 7-9: 100-125 mg três vezes ao dia; Dia 10: 250 mg três vezes ao dia.	Dias 1-3: 50 mg ao deitar; Dias 4-6: 50 mg, duas vezes ao dia; Dias 7-9: 100 mg duas vezes ao dia; Dia 10: 125 mg, três vezes ao dia.
Benzodiazepínicos	Clobazam (CLB)	Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, parciais e tônico-clônicas generalizadas	10-40 mg/dia em uma ou duas doses diárias (até 60 mg/dia).	0,5 a 1 mg/kg/dia em uma ou duas doses diárias.
	Clonazepam (CNZ)	Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, parciais e tônico-clônicas generalizadas	Dose inicial de 1,5 mg/dia divididos em três doses. Incrementos de 0,5 a 1 mg a cada 3 dias. Dose máxima: 20 mg/dia.	Lactentes e crianças (até 10 anos ou 30 kg): Dose inicial: 0,01 a 0,03 mg/kg/dia. Não exceder 0,05 mg/kg/dia, administrados em 2 ou 3 doses. Aumentar 0,25 a 0,5 mg a cada 3 dias até a dose de manutenção diária de 0,1 a 0,2 mg/kg.
	Diazepam (DZP)	Crises subintransientes e status epilepticus	INJETÁVEL: 5 mg a 10 mg como dose inicial (preferencialmente intravenosa). Repetir se necessário a intervalos de 10 a 15 minutos até a dose máxima de 30 mg. Pode ser repetida em 2 a 4 horas.	INTRAVENOSA: Entre 30 dias e 5 anos: 0,2 mg a 0,5 mg lentamente a cada 2 a 5 minutos (dose máxima 5 mg). Crianças acima de 5 anos: 1 mg a cada 2 a 5 minutos até 10 mg. Repetir em 2 a 4 horas se necessário.
	Midazolam (MDL)	Crises subintransientes e status epilepticus	Dose de ataque: 5 a 15 mg por via endovenosa ou intramuscular. Manutenção: 0,05 a 0,4 mg/kg/hora	INTRAVENOSA: 0,05 a 0,20 mg/kg (máx. 5 mg); infusão contínua de 0,05 a 0,4/kg/min NASAL: 0,2 mg/kg
	Nitrazepam (NZP)	Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, parciais e tônico-clônicas generalizadas	5 a 10 mg/dia em uma a duas tomadas diárias	5-20 mg/dia em uma a três tomadas diárias

Efeitos adversos mais comuns	Efeitos idiossincrásicos	Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE	Medicamentos comuns afetados pelo FAE
<p>Efeitos neurocognitivos, alterações do humor, hiperatividade, diminuição da libido, impotência sexual, dependência física</p> <p>Sistema músculo-esquelético: osteomalácia, contratura de Dupuytren</p> <p>Sistema digestivo: náuseas e vômitos (PRM); constipação intestinal</p> <p>Teratogenicidade: malformações cardíacas</p>	Rash cutâneo, angioedema, síndrome de Stevens Johnson, hepatotoxicidade	<p>Aumentam o PB: VPA e acetazolamida</p> <p>Aumenta ou diminui o PB: PHT</p> <p>Diminuem PRM e aumentam PB: CBZ, PHT</p> <p>Aumentam PRM e diminuem PB: isoniazida, nicotinamida</p> <p>Aumenta PRM e PB: VPA</p>	<p>PB diminui:</p> <p>FAEs: CBZ, VPA, LTG, TPM</p> <p>Outros fármacos: ciclosporina, doxiciclina, griseofulvina, haloperidol,</p> <p>anticoncepcionais hormonais, teofilina, antidepressivos tricíclicos e varfarina</p>
Efeitos neurocognitivos	Rash cutâneo	Diminuem CLB: CBZ, PB e PHT	Geralmente não afeta outros fármacos
Efeitos neurocognitivos Sistema respiratório: hipersecreção brônquica	Discrasia sanguínea, alteração de enzimas hepáticas	Diminuem CNZ: CBZ, PB e PHT	
Relacionados ao SNC: Rebaixamento do nível de consciência Sistema neurovegetativo: depressão respiratória, hipotensão		Não se aplica a administração aguda	
Relacionados ao SNC: Rebaixamento do nível de consciência, alterações comportamentais, amnésia retrógrada Sistema neurovegetativo: depressão respiratória, hipotensão		Diminuem MDL: CBZ, PB e PHT	
Efeitos neurocognitivos	Rash cutâneo	Diminuem NTZ: CBZ, PB e PHT	

Classe	Fármaco	Indicações e tipos de crises	Doses preconizadas para adultos	Doses preconizadas para crianças
Hidantoinatos	Fenitoína (PHT)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	<p>ORAL: 100 mg, duas vezes ao dia; doses de manutenção de 100 mg uma ou duas vezes ao dia, até 200 mg, uma ou duas vezes ao dia.</p> <p>SUSPENSÃO ORAL: 125 mg, uma ou duas vezes ao dia.</p> <p>ORAL, DOSE DE ATAQUE: 1 grama, em três doses (400 mg, 300 mg e 300 mg), a cada duas horas. Dose de manutenção 24 horas após a dose de ataque.</p> <p>DOSE ÚNICA DIÁRIA: o regime de 300 mg pode ser considerado.</p> <p>INTRAVENOSA: 10 a 15 mg/kg administrados lentamente. Não exceder 50 mg/minuto. Dose de manutenção de 100 mg por via oral ou endovenosa a cada 6 a 8 horas.</p> <p>STATUS EPILEPTICUS: Dose de ataque de 15 a 20 mg/kg, não diluídos ou diluídos em solução fisiológica, administrados por via intravenosa, 1 a 3 mg/kg/minuto.</p>	<p>ORAL: Dose inicial 5 mg/kg/dia (divididos em duas ou três doses) até 300 mg/dia. Doses de manutenção, 4 a 8 mg/kg/dia, divididos em 2 ou 3 doses.</p> <p>INTRAVENOSA: 15 mg/kg. Doses de manutenção: lactentes e crianças, 4 a 7 mg/kg, divididos em 2 doses; neonatos pré-termo, 2 mg/kg a cada 12 horas e recém-nascidos a termo, 4 a 5 mg/kg a cada 12 horas. Iniciar dose de manutenção 12 horas após a dose de ataque.</p>

Efeitos adversos mais comuns	Efeitos idiossincrásicos	Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE	Medicamentos comuns afetados pelo FAE
<p>Efeitos neurocognitivos, sintomas vestibulo-cerebelares</p> <p>Relacionados a pele e tecido conjuntivo: hipertrofia gengival, embrutecimento facial, hirsutismo</p> <p>Relacionados ao sistema esquelético: osteomalácia</p> <p>Relacionados ao SNP: neuropatia periférica</p> <p>Teratogenicidade: síndrome da fenitoína fetal</p>	<p><i>Rash</i> cutâneo, síndrome de Stevens Johnson, hepatotoxicidade, discrasia sanguínea, linfadenopatia</p>	<p>Aumentam PHT: PB, TPM</p> <p>Outros fármacos: cimetidina, dissulfiram, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, omeprazol e propoxifeno</p> <p>Diminuem PHT: CBZ e PB</p>	<p>PHT diminui: FAEs: CBZ, LTG, TPM</p> <p>Outros fármacos: ciclosporina, anticoncepcionais hormonais, quinidina, varfarina</p>

Classe	Fármaco	Indicações e tipos de crises	Doses preconizadas para adultos	Doses preconizadas para crianças
Outros FAEs	Carbamazepina (CBZ)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	Iniciar com 200 mg duas vezes ao dia. Manutenção: 800-1200 mg/dia, até 1600-2000 mg/dia.	Crianças 6-12 anos: iniciar com 100 mg duas vezes ao dia. Manutenção: até 1000 mg/dia. Crianças < 6 anos: Iniciar com 10-20 mg/kg/dia em duas ou três doses. Manutenção < 35 mg/kg/dia.
	Lamotrigina (LTG)	Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, mioclônias, crises parciais (amplo espectro). Pode piorar ou desencadear mioclônias.	Sem valproato: Semanas 1-2: 25 mg, uma vez ao dia. Semanas 3-4: 50 mg, duas vezes ao dia. Aumentos de 100 mg a cada 1-2 semanas. Dose de manutenção de 300-400 mg por dia divididos em duas doses. Com valproato: Semanas 1-2: 25 mg, em dias alternados. Semanas 3-4: 25 mg uma vez ao dia; Incrementos de 25-50 mg/dia a cada 1-2 semanas; Dose de manutenção 100- 200 mg por dia em duas doses.	Sem valproato: Semanas 1-2: 2 mg/kg/dia em duas doses. Manutenção: 5-15 mg/kg/dia em duas doses. Máximo: 15 mg/kg/dia. Com valproato: Semanas 1-2: 0,5 mg/kg/dia em uma ou duas doses. Manutenção: 1-5 mg/kg/dia em uma ou duas doses. Máximo: 5 mg/kg/dia.
	Levetiracetam (LEV)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas, mioclônias, ausências, espasmos (amplo espectro)	Dose inicial: 500 mg duas vezes ao dia; Incrementos de 500 mg/semana; Dose de manutenção: até 3000 mg/dia em duas tomadas diárias	Crianças com menos de 30 kg: Dose inicial: 5-10 mg/kg/dia; Incrementos: 10 mg/kg a cada semana; Dose máxima: 40-60 mg/kg/dia. Crianças com mais de 30 kg: Dose inicial 250 mg duas vezes ao dia; Incrementos: 500 mg a cada duas semanas; Dose máxima: 1500 a 3000 mg/dia (máximo 60 mg/kg/dia).
	Oxcarbazepina (OXC)	Crises parciais, crises tônico-clônicas generalizadas	600-2400 mg em duas doses.	Iniciar com 8-10 mg/kg e manutenção entre 6-50 mg/kg em duas ou três doses diárias

Efeitos adversos mais comuns	Efeitos idiossincrásicos	Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE	Medicamentos comuns afetados pelo FAE
<p>Efeitos neurocognitivos, síndrome vestibulo-cerebelar</p> <p>Relacionadas ao SNP: neuropatia periférica</p> <p>Alterações metabólicas: retenção hídrica e hiponatremia</p> <p>Teratogenicidade: defeitos tubo neural</p>	<p><i>Rash</i> cutâneo, síndrome de Stevens Johnson, discrasia sanguínea</p>	<p>Aumentam CBZ: fluoxetina, propoxifeno, eritromicina, cimetina</p> <p>Diminuem CBZ FAEs: PB e PHT</p>	<p>CBZ diminui:</p> <p>FAEs: LTG, TPM, VPA</p> <p>Outros fármacos: anticoncepcionais hormonais e teofilina</p>
<p>Efeitos neurocognitivos, cefaléia, alterações do humor, náuseas, vômitos</p> <p>Teratogenicidade (rara): fendas orolabiais</p>	<p><i>Rash</i> cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, hepatotoxicidade</p>	<p>Diminuem LTG: CBZ, PB, PHT e PRM, anticoncepcionais hormonais</p> <p>Aumenta LTG: VPA</p>	<p>LTG:</p> <p>Diminui VPA em 25%</p> <p>Aumenta o epóxido de CBZ</p>
<p>Sonolência, astenia, tontura, cefaleia, infecção (ex. rinite e faringite), anorexia. Alterações comportamentais, depressão e psicose em crianças > adultos (cuidado à introdução em pacientes com antecedentes psiquiátricos)</p>	<p><i>Rash</i> cutâneo, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)</p>	<p>Diminuem LEV (20-30%): CBZ, PHT, PB, LTG</p> <p>Aumentam LEV: VPA</p>	<p>LEV não altera outros fármacos, inclusive anticoncepcionais hormonais</p>
<p>Efeitos vestibulo-cerebelares, neurocognitivos, hiponatremia</p> <p>Relacionados ao SNP: neuropatia periférica</p> <p>Alterações metabólicas: retenção hídrica e hiponatremia</p>	<p><i>Rash</i> cutâneo, síndrome de Stevens Johnson</p>	<p>Diminuem OXC: PHT, PB (doses elevadas)</p>	<p>Indutor enzimático fraco; OXC diminui anticoncepcionais hormonais</p>

Classe	Fármaco	Indicações e tipos de crises	Doses preconizadas para adultos	Doses preconizadas para crianças
	Topiramato (TPM)	Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, espasmos, mioclonias, crises parciais (amplo espectro)	Semanas 1 e 2: 25 mg/dia Incremento de 25 mg, divididos em duas doses, a cada 15 dias até 200-600 mg/dia	Idades 2-16 anos: 9 mg/kg/dia divididos em duas doses. Iniciar com 1-3 mg/kg/dia (não mais de 25 mg/dia). Incrementos de 1-2 mg/kg/dia a cada 1-2 semanas
	Valproato (VPA)	Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, espasmos, mioclonias, crises parciais (amplo espectro)	10-15 mg/kg/dia. Incrementos de 5-10 mg/kg/dia a intervalos semanais. Dose máxima: 60 mg/kg/dia.	10-15 mg/kg/dia. Aumentos de 5-10 mg/kg/dia a intervalos semanais. Dose máxima: 60 mg/kg/dia.
	Vigabatrina (VGB)	Espasmos. Crises parciais. Crises tônico-clônicas generalizadas	1000-3000 mg/dia em dose única ou duas vezes ao dia. Semana 1: 500 mg/dia e aumentos semanais 500mg/dia	Crianças: 50-150 mg/kg/dia em duas doses. Semana 1: 50 mg/kg/dia em uma ou duas doses. Lactentes (monoterapia para espasmos epilépticos): começar com 50 mg/kg/dia e titular de acordo com a resposta em 7 dias até a dose máxima de 150-200 mg/kg/dia em dose única ou dividida; dose de manutenção geralmente 150-200 mg/kg/dia

Efeitos adversos mais comuns	Efeitos idiossincrásicos	Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE	Medicamentos comuns afetados pelo FAE
<p>Efeitos neurocognitivos, problemas de linguagem, alentecimento psicomotor</p> <p>Pela inibição da anidrase carbônica: parestesias, cálculo renal, glaucoma, hipertermia</p> <p>Teratogenicidade: fendas orolabiais, malformações urogenitais</p> <p>Alterações metabólicas: perda de peso</p>	Hipertermia maligna (<i>heat stroke</i>)	<p>Diminuem TPM</p> <p>FAEs: PHT, CBZ mais do que VPA</p>	<p>TPM:</p> <p>Aumenta: PHT</p> <p>Diminui VPA</p> <p>Outros fármacos:</p> <p>TPM diminui anticoncepcionais hormonais em doses acima de 200 mg</p>
<p>Relacionados ao sistema digestivo: náuseas, vômitos</p> <p>Efeitos neurocognitivos</p> <p>Relacionados à pele: queda e alterações de cabelos</p> <p>Alterações metabólicas: ganho de peso, irregularidade menstrual</p> <p>Teratogenicidade: relacionada a dose (defeitos fechamento tubo neural, malformações crânio-faciais e outras)</p> <p>Alterações hematológicas: trombocitopenia</p>	Hepatotoxicidade, pancreatite, discrasia sanguínea	<p>Aumenta VPA: salicilato</p> <p>Diminuem VPA: PB, PHT, CBZ, LTG</p>	VPA aumenta o epóxido da CBZ, LTG, PB e zidovudina
Relacionados ao SNC: sonolência, vertigem, fadiga, psicose.	Constricção concêntrica do campo visual	Não interage com outros fármacos	VGB diminui PHT (20%)

Este é um resumo de algumas informações das fontes relacionadas abaixo e contém as principais informações para uso clínico destes fármacos antiepiléticos.

Em decorrência das consideráveis variações quanto às indicações, doses, formas de administração e efeitos colaterais, as informações aqui contidas não dispensam a leitura das bulas dos produtos.

1. Panayiotopoulos CP. Antiepileptic drugs, pharmacopeia. London, Springer-Verlag, 2011.
2. Patsalos PN, Bourgeois BFD. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs. 2nd edition. Cambridge, Cambridge University Press, 2014.
3. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. Oxford, Wiley-Blackwell, 3rd edition, 2010.

Apoio:

