

Uso de anticonvulsivantes no traumatismo cranioencefálico

Anticonvulsants use in traumatic brain injury

Vinicius Ricieri Ferraz¹, Alexandros Theodoros Panagopoulos², José Carlos Esteves Veiga³, Guilherme Brasileiro de Aguiar⁴

RESUMO

Objetivo. Verificar as indicações de uso de anticonvulsivantes em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE), avaliando os malefícios e benefícios do uso de diferentes drogas anticonvulsivantes descritas na literatura. **Método.** Foi realizada revisão de literatura, utilizando as bases de dados MEDLINE e SCIELO, utilizando os termos: “Epilepsia Pós-Traumática”, “Traumatismos Cranioencefalicos”, “Anticonvulsivantes”, “Post-Traumatic Epilepsy”, “Cranioencefal Trauma” e “Anticonvulsants”. Foram incluídos artigos com enfoque tanto no uso profilático quanto terapêutico de drogas anticonvulsivantes no TCE. Foram selecionados os artigos mais relevantes entre os anos de 1980 e 2014. **Resultados.** Vários autores têm estudado o uso de anticonvulsivantes de forma profilática ou terapêutica em vítimas de TCE, demonstrando o risco de desenvolver convulsão pós traumática em relação ao tipo de lesão cerebral apresentada e com a gravidade do trauma. **Conclusão.** A maior parte dos artigos não demonstra benefício em se realizar profilaxia anticonvulsivante por mais de sete dias após o trauma. Mais estudos randomizados com uma amostra significativa de pacientes poderiam ser conduzidos no intuito de comparar o efeito de diferentes drogas anticonvulsivantes tanto na profilaxia quanto no tratamento da epilepsia pós traumática e seu impacto na qualidade de vida desses pacientes e também na morbimortalidade dos mesmos.

Unitermos. Epilepsia, Epilepsia Pós-Traumática, Traumatismo Cranioencefálico, Anticonvulsivantes

Citação. Ferraz VR, Panagopoulos AT, Veiga JCE, Aguiar GB. Uso de anticonvulsivantes no traumatismo cranioencefálico.

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

1.Médico Residente da Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

2.Neurocirurgião, Doutor, Professor Instrutor da Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

3.Neurocirurgião, Livre Docente, Professor Titular da Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

4.Neurocirurgião, Mestre, Professor Instrutor da Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective. Verifying the indications for use of anticonvulsants in patients suffering from traumatic brain injury (TBI), evaluating the harms and benefits of using different anticonvulsant drugs described. **Method.** Literature review was performed using MEDLINE and SciELO databases using the terms: “Post Traumatic Epilepsy”, “Cranioencephalic Trauma”, “Anticonvulsants”, “Post-Traumatic Epilepsy”, “Cranioencephalic trauma “and” Anticonvulsants “. Studies focusing both for prophylactic and therapeutic use of anticonvulsant drugs in TBI were included. The most relevant articles by number of citations that resulted from the research were selected comprised between the years 1980 and 2014. **Results.** Several authors have studied the use of anticonvulsant drugs for prophylaxis or therapy in TBI. Some authors have demonstrated the risk of developing post traumatic seizures in relation to the type of brain injury presented and severity of the trauma. **Conclusion.** Most of the articles show no benefit in performing anticonvulsant prophylaxis for more than seven days after trauma. More randomized trials with a significant sample of patients should be conducted in order to compare the effect of different antiepileptic drugs in both prophylaxis and treatment of posttraumatic epilepsy and its impact on quality of life of these patients and also in the morbidity and mortality of the same.

Keywords. Epilepsy; Post-Traumatic Epilepsy; Cranioencephalic Trauma; Anticonvulsants

Citation. Ferraz VR, Panagopoulos AT, Veiga JCE, Aguiar GB. Uso de anticonvulsivantes no traumatismo cranioencefálico.

Endereço para correspondência:

Guilherme B Aguiar
Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
R. Cesário Motta Jr., 112
CEP 01221-900, São Paulo-SP, Brazil
Tel: 55 11 21767000
Email: guilhermebraguiar@yahoo.com.br

Revisão
Recebido em: 29/07/14
Aceito em: 20/02/15

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A importância do traumatismo crânio-encefálico (TCE) como fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia é bem estabelecida na literatura médica. As crises convulsivas pós-traumática (CCPT) podem ser divididas em três grupos: convulsões imediatas (início até 24 horas do trauma), convulsões precoces (início após 24 horas e em até sete dias após o trauma) e convulsões tardias (início após sete dias do trauma). As duas primeiras constituem eventos sintomáticos, caracteristicamente com baixa taxas de recorrência. Já as convulsões tardias são consideradas epilepsia. A alta incidência de epileptogênese que se segue à lesão cerebral grave, como traumas penetrantes, dá ênfase à importância do desenvolvimento de estratégias profiláticas que devem ser aplicadas durante o período de latência entre o TCE e o desenvolvimento de crises convulsivas¹.

A profilaxia realizada em vítimas de TCE consiste na administração de anticonvulsivantes no intuito de prevenir a ocorrência de CCPT. A incidência dessas crises, especialmente nas lesões penetrantes no crânio, pode chegar a 50% em 15 anos². O objetivo do presente estudo é realizar revisão da literatura atual a respeito do uso de medicações anticonvulsivantes em pacientes vítimas de TCE, levando-se em consideração suas eventuais indicações nas diversas situações de TCE.

MÉTODO

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados MEDLINE e SCIELO, utilizando as seguintes palavras chave (em português e inglês): “Epilepsia”, “Epilepsia Pós-Traumática”, “Traumatismos Craniocerebrais”, “Anticonvulsivantes”, “Epilepsy”, “Post Traumatic Epilepsy”, “Craniocerebral Trauma” e “Anticonvulsants”. Foram incluídos artigos com enfoque tanto no uso profilático quanto terapêutico de drogas anticonvulsivantes no TCE. Foram selecionados os artigos mais relevantes que resultaram da pesquisa compreendidos entre os anos de 1980 e 2014, foram inclusos os estudos mais citados na literatura com abordagem tanto na população adulta quanto na pediátrica envolvendo traumatismo cranioencefálico leve, moderado e grave.

RESULTADOS

Dada a alta incidência de crises convulsivas devido ao TCE e seu impacto sobre as condições clínicas do paciente, vários autores têm estudado o uso de anticonvulsivantes de forma profilática ou terapêutica em vítimas de traumas cranianos. O risco de epilepsia entre pacientes com TCE moderado ou grave e fratura de crânio permaneciam aumentado por mais de 10 anos após o trauma³. Outros estudos que acompanharam por três anos pacientes com lesões de alto risco não tratados profilaticamente com anticonvulsivantes apontam que o risco para o desenvolvimento de convulsões precoces varia nestes pacientes entre 4%-25% e entre 9-42% para convulsões tardias².

A gravidade da lesão cerebral no TCE se correlaciona com o risco de desenvolvimento de epilepsia pós-traumática: Annegers et al em estudo de coorte concluíram que o risco cumulativo de convulsões em pacientes vítimas de TCE com perda de consciência ou amnésia por menos de 30 minutos era de 0,5%, 1,2% em TCE com perda de consciência entre 30 minutos e 24 horas ou fratura de crânio e 10% em TCE com perda de consciência ou amnésia maior que 24 horas, hematoma subdural ou contusão cerebral⁴.

Também relevante são as convulsões precoces que ocorrem após TCE, sendo eventos sintomáticos agudos, manifestando-se em até sete dias após o trauma. Esses eventos precoces têm incidência documentada na literatura de 6-30%, variando de acordo com o tipo e gravidade das lesões cerebrais^{2,4}. A idade jovem tem sido descrita como fator de risco para o desenvolvimento de convulsões pós-traumáticas: 31% dos pacientes com idade inferior a sete anos de idade apresentaram crises convulsivas, comparados a 20% dos pacientes com idade entre oito e dezesseis anos e 8,4% em maiores de 16 anos⁵. Um estudo de coorte em que foram incluídos pacientes com TCE ou trauma cervical, com idade maior que dez anos, com pontuação de 15 na escala de coma de Glasgow, exame neurológico normal, sem histórico de perda de consciência. Eles concluíram não haver diferença na incidência de crises convulsivas tardias entre pacientes com TCE com ECG 15 e pacientes traumatizados sem TCE ou trauma cervical⁶.

Um estudo analisando o risco de epilepsia após

TCE. Neste estudo, os pacientes selecionados foram divididos em dois grandes grupos: 19.336 pacientes que sofreram TCE e 540.322 pacientes que sofreram algum trauma, porém sem TCE. O grupo com traumatismo cranioencefálico foi subdividido em três subgrupos: TCE moderado (concussão cerebral), TCE grave (inclusos hematoma subdural, extradural, intracerebral ou hemorragia subaracnoidea), TCE com fratura de base de crânio. Os autores então concluíram que há maior risco de se desenvolver convulsões pós TCE em todas as modalidades de TCE avaliadas. Dentre os TCEs graves, o maior risco para desenvolvimento de convulsões é a presença de hemorragia intraparenquimatosa, sendo que a combinação de dois tipos de lesões quase duplica a chance de epilepsia. Também concluíram que homens tem mais chances de desenvolverem epilepsia pós traumática⁷.

Foram avaliados 39 pacientes em um estudo prospectivo realizado entre 2002 a 2005, em que foram inclusos pacientes vítimas de TCE admitidos no pronto socorro com escala de coma de Glasgow maior que oito e sem necessidade de intervenção neurocirúrgica. Quatorze pacientes apresentaram crises tardias e 25 não desenvolveram crises. No grupo de pacientes que desenvolveu crises convulsivas tardias, somente 28% dos pacientes apresentava eletroencefalograma (EEG) normal na ocasião da alta hospitalar, sugerindo então que o EEG têm grande importância como fator preditivo para crises pós TCE⁸.

Alguns estudos foram realizados na tentativa de correlacionar o escore da escala de coma de Glasgow com a incidência de convulsões pós TCE. Assim, em estudo prospectivo no qual foram avaliados pacientes admitidos com TCE moderado e obtiveram uma incidência de 4,1% de convulsões pós traumática nestes pacientes, também constataram que não há alteração na morbi-mortalidade dos pacientes com a ocorrência de crises convulsivas após TCE, uma vez que os pacientes sejam prontamente tratados com fenitoína caso uma crise ocorra. Outros estudos afirmam haver maior incidência de crises se existirem hemorragias intracranianas associadas, contudo neste estudo não foi constatada a correlação⁹.

Assim, alguns trabalhos foram publicados focando principalmente na identificação de fatores de risco independentes para convulsões pós TCE. Em seu trabalho fatores de risco independentes para convulsões precoces

e para convulsões tardias¹⁰. Assim, idade jovem, hematoma intracerebral, hematoma subdural em crianças, etilismo e perda de consciência ou amnésia maior que 30 minutos são descritos como fatores de risco para convulsões precoces. Já a presença de convulsões precoces, hematoma intracerebral, hematoma subdural em qualquer faixa etária, contusão cerebral, perda de consciência ou amnésia pós traumática maior que 24 horas e idade maior que 65 anos são fatores de risco para o desenvolvimento de convulsões tardias¹⁰.

Dada a diversidade de medicamentos disponíveis para o tratamento de crises convulsivas, alguns autores estudaram especificamente os efeitos dessas drogas usadas em pacientes vítimas de TCE. Temkim *et al* publicaram estudo elaborado com 404 pacientes avaliando o efeito da fenitoína sobre convulsões pós traumáticas precoces e tardias¹¹. Houve uma redução na incidência de convulsões precoces, variando de 14,2% no grupo não tratado com fenitoína para 3,6% no grupo tratado. Não houve redução de convulsões tardias pós TCE no grupo tratado, assim como não se alterou a taxa de mortalidade no tratado com fenitoína comparado com o grupo placebo¹¹. Apesar dos benefícios comprovados do uso de fenitoína para prevenção de convulsões precoces pós TCE alguns efeitos adversos poderiam estar relacionados com o uso prolongado deste medicamento. Haltiner *et al* realizaram uma segunda análise desse trabalho e concluíram que a fenitoína pode ser usada com segurança por até 2 semanas sem que ocorra um aumento significativo de efeitos colaterais relacionados ao medicamento¹².

Uma meta-análise no intuito de buscar o efeito das drogas anticonvulsivantes na prevenção de crises pós TCE e contrastar a eficácia desses medicamentos nas crises precoces e tardias. O autor se baseou em 47 estudos prévios e concluiu que a fenitoína e carbamazepina previnem a ocorrência de crises precoces quando administradas na primeira semana pós TCE¹³.

Além da fenitoína e carbamazepina o fenobarbital é costumeiramente usado para tratar crises convulsivas pós TCE. Em estudo randomizado, duplo cego com 126 pacientes divididos em grupos que recebiam placebo ou fenobarbital e concluíram não haver redução na incidência de convulsões tardias pós TCE nos pacientes do grupo que receberam o medicamento em estudo¹⁴.

O ácido valproico também é objetivo de estudos quanto a sua utilidade como anticonvulsivante pós TCE. Comparando a fenitoína com o ácido valproico e placebo quanto à eficácia na prevenção de crises convulsivas precoces e tardias pós TCE. A incidência de crises convulsivas e precoces tardias foi semelhante nos pacientes tratados com fenitoína ou ácido valproico. Porém nos pacientes que receberam ácido valproico observou-se uma tendência a apresentarem maior índice na mortalidade¹⁵.

DISCUSSÃO

Pela análise dos artigos revisados verifica-se que o TCE grave e moderado aumentam a incidência de convulsões pós TCE, especialmente se presente hemorragia intraparenquimatosa. Também, crianças e pacientes etilistas têm maior chance de desenvolver CCPT. Uma forma de monitorização dos pacientes vítimas de TCE seria a avaliação seriada com EEG, pois alguns estudos concluem este exame tem grande importância como fator preditivo para crises pós TCE.

Quanto ao tratamento, a fenitoína tem mostrado ser útil para a prevenção das crises convulsivas precoces, não sendo eficaz para prevenir as crises tardias. Assim seu uso é recomendado para prevenção de crises convulsivas por até 7 dias após o TCE. Embora o ácido valproico também seja eficaz para prevenção de crises convulsivas precoces, ele está relacionado a um aumento na mortalidade e portanto deve ser evitado.

CONCLUSÃO

A maior parte dos autores e trabalhos não evidencia benefício em se realizar profilaxia anticonvulsivante em mais de 7 dias como rotina para traumatismo cranioencefálico em geral. Para demonstrar a real relação entre esses medicamentos com a eficácia na prevenção e no tratamento de convulsões pós traumática mais estudos envolvendo monitorização dos pacientes com EEG contínuo poderiam ser realizados, tanto em pacientes com TCE grave, moderado ou leve. Assim estudos randomizados com uma amostra significativa de pacientes poderiam ser conduzidos no intuito de comparar o efeito de diferentes drogas anticonvulsivantes tanto na profilaxia quanto no tratamento da epilepsia pós traumática e seu impacto na qualidade de vida desses pacientes e também na morbimortalidade dos mesmos, e

portanto tornando esses possíveis resultados mais fidedignos e reprodutíveis na prática clínica diária dos hospitais que se propõem a avaliar e tratar pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico.

REFERÊNCIAS

1. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985;35:1406-14. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.35.10.1406>
2. Temkim NR, Dikmen SS, Winn HR. Posttraumatic seizures. In: Emswiler HM, Aldrich EF (eds) *Management of head injury*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991, p. 425-35.
3. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestegaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* 2009;373:1105-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60214-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60214-2)
4. Anneger JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199801013380104>
5. Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999;40:584-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb05560.x>
6. Gilad R, Boaz M, Sadeh M, Eilam A, Dabby R, Lampl Y. Seizures after very Mild Head or Spine Trauma. *J Neurotrauma* 2013;30:469-72. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2012.2625>
7. Yeh CC, Chen TL, Hu CJ, Chiu WT, Liao CC. Risk of epilepsy after traumatic brain injury: a retrospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:441-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-302547>
8. De Reuck J. Risk factors for late-onset seizures related to cerebral contusions in adults with a moderate traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:469-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.02.004>
9. Lee ST, Lui TN, Wong CW, Yeh YS, Tzaan WC. Early Seizures after moderate closed head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;137:151-4. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02187187>
10. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 10):11-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x>
11. Temkim NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199008233230801>
12. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg* 1999;91:588-92.
13. Temkim NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analyses of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42:515-24. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.28900.x>
14. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *J Psychiatry Neurol* 1992;46:311-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.1992.tb00865.x>
15. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W, et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999;91:593-600.