

Epilepsias de Difícil Controle: Como Reconhecer, Como Conduzir

Carlos A. M. Guerreiro*

RESUMO

São revistos os conceitos de epilepsia de difícil controle, intratável, fármaco-resistente, refratária, controle de crises satisfatório, dose máxima tolerada e ensaio terapêutico adequado. É proposta uma seqüência de passos na avaliação diagnóstica, fatores associados à refratariedade e aderência além de um algoritmo teórico para avaliação e tratamento de pacientes com epilepsias parciais de difícil controle incluindo novas drogas e o tratamento cirúrgico.

UNITERMOS

Epilepsia de difícil controle, intratável, fármaco-resistente, refratária

INTRODUÇÃO

O objetivo deste artigo é discutir aspectos práticos da conduta nas epilepsias. Existem muitos pontos não definidos na conduta terapêutica e se fôssemos puristas faríamos mais perguntas que afirmativas. Não temos a pretensão de esgotar o assunto, mas sim apresentar um modo de abordar esta matéria complexa e relevante. Tentaremos esquematizar um algoritmo do tratamento das epilepsias parciais de difícil controle. Com as drogas antiepilépticas (DAE) convencionais consegue-se o controle satisfatório de 70 a 80% dos pacientes. Pacientes com crises generalizadas idiopáticas têm suas crises mais facilmente controladas, sendo que mais de 80% dos pacientes com crises primariamente generalizadas (ausências ou tônico-clônicas) são controlados. O mesmo ocorre com as crises mioclônicas da epilepsia mioclônica juvenil. O tratamento das crises parciais simples e complexas tem menor sucesso. Provavelmente não mais que 50% dos pacientes com crises parciais complexas são bem controlados com medicação.

CONCEITOS

Epilepsia de difícil controle, intratável, fármaco-resistente e refratária

Para Schmidt (1991)¹⁶, "crises que não tenham sido controladas com recursos do médico geral ou neurologista" devem ser chamadas de intratáveis. Juul-Jensen (1986)⁷ usou o termo intratável "para epilepsia que incapacita o paciente a despeito de terapias relevantes". Bourgeois (1994)² definiu, teórica e idealmente, intratabilidade absoluta como "a persistência de crises a despeito do tratamento com doses máximas toleradas de todas as DAEs em monoterapia e com todas as possíveis combinações". Claro que o autor coloca que a aplicação prática deste conceito é virtualmente impossível. O número de combinações possíveis é uma

* Professor Assistente Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

função exponencial do número de drogas. Se considerarmos o mercado brasileiro, sem os benzodiazepínicos, temos a carbamazepina (CBZ), a fenitoína (DPH), o valproato (VA), o fenobarbital (FB), a lamotrigina (LA), o vigabatrin (GVG) e a oxcarbazepina (OXC). Se utilizarmos em mono e politerapia (duas drogas), desconsiderando-se a associação OXC + CBZ sobriariam 27 alternativas terapêuticas!

Usaremos no texto o termo "epilepsia de difícil controle" para pacientes que não foram completamente avaliados ou passaram por todos os passos para a caracterização da intratabilidade. Utilizaremos os termos intratável medicamente ou apenas intratável, refratário a medicação ou apenas refratário e fármaco-resistente como sinônimos neste texto.

Os critérios não são universais e necessitam de redefinição diante de cada paciente, devido ao controle "satisfatório" de crises, dose máxima tolerada e ensaio terapêutico "adequado". Controle satisfatório de crises não significa controle completo das crises. Alguns pacientes "aceitam" crises ocasionais, particularmente quando as crises são noturnas ou parciais. Apesar de não haver um consenso com relação a definição de qualidade de vida de um indivíduo epilético, hoje considera-se de modo decisivo a percepção da pessoa de quanto a doença altera sua vida além das óbvias manifestações clínicas¹⁷.

Há uma grande variação individual a respeito de "efeitos colaterais aceitáveis" ou não. Sedação, alteração cognitiva, ganho de peso, tremor e hirsutismo podem ser efeitos sérios para alguns e irrelevantes para outros. O conceito de "ensaio terapêutico adequado" também sofreu modificações. Alguns autores consideravam adequado quando o paciente tinha o nível sérico na faixa terapêutica. Hoje há clara tendência na literatura em se considerar a "dose máxima tolerada" em vez do nível sérico. Dose máxima tolerada é a dose máxima que o paciente pode tolerar sem experimentar toxicidade recorrente relacionada com a dose.

O "tempo" necessário para a duração do ensaio terapêutico é variável. Depende fundamentalmente da frequência das crises. Quando o paciente, por exemplo, tem crises semanais talvez 5 a 10 semanas seja um tempo mínimo para julgar a eficácia do tratamento. Por outro lado quando as crises são menos frequentes, deve-se esperar no mínimo uma ou duas crises para decretar a falha do tratamento. São conceitos relativos porque um mesmo paciente passa por diferentes fases na frequência das crises diante de um mesmo esquema medicamentoso.

A meta do tratamento das epilepsias é o controle das crises com a menor quantidade de medicação e com o mínimo de efeitos colaterais. Diante de um paciente não estamos testando sua "refratariedade" e sim sua "responividade", ou seja, imaginamos que o paciente vá responder ao tratamento proposto. Não podemos, porém, perder de

vista a perspectiva da refratariedade. É importante solicitar ao paciente que anote a frequência das crises e os esquemas medicamentosos utilizados.

Em quanto tempo se pode determinar a intratabilidade? Depende, obviamente, da síndrome epilética, da etiologia, da resposta à DAE. De modo geral, acreditamos que é desejável um tempo mínimo de dois anos entre o início das crises e os diversos esquemas terapêuticos para definir a intratabilidade. Um estudo dinamarquês⁷ calculou que aproximadamente metade dos pacientes com epilepsias intratáveis ficou livre de crises com os anos.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Toda vez que um paciente chega para avaliação sem controle das crises temos de reavaliar o diagnóstico por vários motivos: 1. A possibilidade de crises não epiléticas; crises pseudoepiléticas, síncope cardiogênica, narcolepsia, episódio isquêmico transitório etc. Aproximadamente 10% dos pacientes de difícil controle têm crises psicogênicas ou crises pseudoepiléticas. 2. O tipo de crise e síndrome epilética devem ser esclarecidos seja com a monitorização com vídeo-EEG ou telemetria. A Tabela I mostra as crises que podem ser de diagnóstico diferencial mais difícil. 3. A etiologia deve ser investigada com maior afinco. Um exame imageológico (no mínimo uma tomografia computadorizada) é obrigatório na investigação inicial das epilepsias (exceto em síndromes eletroclínicas bem definidas, como epilepsia rolândica benigna da infância, ou epilepsia mioclônica juvenil). Nas epilepsias de difícil controle impõe-se a ressonância magnética encefálica (RM). Se as crises são sugestivas de epilepsia de lobo temporal é fundamental a adequação do exame para avaliar as estruturas mesiais do lobo temporal. Caso esclerose mesial temporal ou outra doença do lobo temporal seja detectada unilateralmente e a intratabilidade definida, a possibilidade de tratamento cirúrgico torna-se alentadora.

PREVISIBILIDADE E FATORES ASSOCIADOS À REFRATARIEDADE

Não se conhecem os mecanismos íntimos da intratabilidade e por que as epilepsias se tornam intratáveis. Podemos, entretanto, reconhecer alguns fatores ou condições associados a ela. O número de crises antes do início do tratamento, a presença de epilepsia sintomática, anormalidade neurológica ou neuropsiquiátrica, crises parciais ou de muitos tipos são relacionados a maior refratariedade ao tratamento medicamentoso. As principais

TABELA I

Crises que podem ser de difícil diagnóstico

- Crises de ausências (CA) com automatismos versus crises parciais complexas (CPC)
- CA versus CPC com olhar fixo
- Crises psicogênicas versus crises tônico-clônicas
- Crises psicogênicas não convulsivas versus CPC
- Epilepsia mioclônica juvenil versus outras epilepsias mioclônicas
- Crises noturnas
- CPC de lobo frontal
- Crises neonatais e infantis

síndromes e subsíndromes epilépticas associadas com difícil controle estão na tabela II¹². É ainda controverso se o tratamento precoce das crises epilépticas afetaria o prognóstico com relação a sua fármaco-resistência¹⁴.

ADERÊNCIA

Uma das questões fundamentais diante de um paciente de difícil controle é se ele, de fato, tomou as medicações prescritas. Aderência ao tratamento com relação ao uso adequado da medicação, privação de sono e ingestão de álcool são básicos para o sucesso terapêutico. Calcula-se que ao redor de 20% de pacientes com crises parciais complexas não controladas não são aderentes quando inicialmente avaliados¹⁶. Num estudo sobre epilepsias recém-diagnosticadas, em nosso meio, a despeito de todo o suporte educacional disponível e da administração gratuita da medicação, encontramos uma taxa de 14,10% de pacientes não aderentes⁶. Na Tabela III estão listados fatores clássicos responsáveis por falha no controle de crises¹⁶. Aderência pode ser "medida" diretamente pelos níveis séricos isolados ou seriados⁵, pelo julgamento clínico do médico, resultado terapêutico, entrevista com pessoal paramédico de apoio (enfermeira, assistente social), preenchimento de agenda de crises, faltas a consultas etc. Quando está definido ou se suspeita de má aderência ao tratamento, uma série de medidas pode ser tomada⁸:

1. Ao nível educacional, explicando o diagnóstico e o plano de tratamento, fornecendo panfletos ou informações.

2. Ao nível da dose, reduzindo o número de medicações, o número de tomadas, uma agenda para anotações das tomadas, um dispensário de drogas para controle e eventualmente um relógio despertador de pulso.
3. Ao nível de consultas, aumentando a frequência das visitas e contatos com a equipe médica ou paramédica (por telefone ou pessoalmente).

EM UM PACIENTE COM AS CRISES NÃO CONTROLADAS ATÉ O MOMENTO, QUAL É A MELHOR ABORDAGEM PARA DETERMINAR COM RAZOÁVEL SEGURANÇA QUE AS SUAS CRISES SÃO INTRATÁVEIS MEDICAMENTOSAMENTE?

Do ponto de vista prático, há razoável evidência de que CBZ, DPH, VA e FB sejam igualmente eficazes para crises parciais com ou sem generalização secundária. Em função da tolerabilidade, provavelmente, a CBZ e a DPH são consideradas as DAEs de escolha no tratamento destes tipos de crises¹¹. Alguns autores consideram que a monoterapia com CBZ e DPH em doses máximas toleradas seja o requisito mínimo absoluto para conceituar intratabilidade². Nós, particularmente, acreditamos ser fundamental testar as quatro drogas convencionais em monoterapia em doses máximas toleradas.

É necessário utilizar em monoterapia drogas de que o paciente fez uso em politerapia para demonstrar intrata-

bilidade? Provavelmente sim, porque sabemos que a interação medicamentosa pode afetar o nível sérico e a toxicidade das DAEs. Há necessidade da utilização da primidona (PRI), ou o seu uso é alternativo ao FB? Alguns autores advogam que a PRI é eventualmente mais eficaz que o FB³, porém reconhecem que não há base científica para esta afirmação. Por outro lado, admitem que a tolerabilidade da PRI é pior que a do FB. Pessoalmente, nunca vi um paciente que respondesse apenas a PRI e não ao FB.

O próximo passo é saber se vale a pena a combinação de DAEs, ou seja, a politerapia com duas drogas. Os dados disponíveis da literatura sugerem que deve ser tentada e que controla completamente as crises em 10 a 15% (11% na clássica série de Mattson et al., 1985)¹¹.

Quais associações de DAEs? As mais mencionadas são CBZ + VA e CBZ + DPH, ainda que não haja regra absoluta. Deve-se evitar a combinação de duas drogas sedativas, como por exemplo barbitúricos + benzodiazepínicos. Alguns autores acreditam, mesmo sem evidências definitivas, que a associação barbitúrico + CBZ teria melhor resultado em epilepsia de lobo frontal (Spencer e Packey, 1995)¹⁸.

QUAL É O PAPEL DAS DROGAS NOVAS NA INTRATABILIDADE?

Não é conhecido. Podem vir a ter um papel importante no tratamento inicial das epilepsias. Porém, a eficácia relativa em relação às DAEs convencionais ainda não está estabelecida, sua segurança a longo prazo não está ainda provada e custam muito mais do que as DAEs tradicionais⁹. Desde que o paciente não se enquadre no nosso conceito de "prioridade cirúrgica I" e tenha como conseguir a medicação, entendemos como medida terapêutica válida a associação de uma droga nova como co-medicação. Das novas DAEs disponíveis no mercado brasileiro podemos comentar:

1. Lamotrigina

Vantagens: amplo espectro de eficácia, sensação de bem-estar.

Desvantagens: reações de hipersensibilidade, metabolismo indutível.

Comentário: extensa experiência internacional.

TABELA II

Principais síndromes epilépticas associadas a epilepsia de difícil controle

- West/Lennox/Ep. Miocl. graves da infância
- Ep. associadas a destruições hemisféricas (pós-anóxia)
- Encefalite crônica de Rasmussen
- Ep. associada à doença de Sturge-Weber
- Ep. mioc. progressivas
- Ep. lobo temporal pós-convulsões febris prolongadas
- Ep. pós-traumática com gliose e alterações císticas
- Ep. pós-encefalite
- Ep. com crises gelásticas associadas a hamartoma talâmico
- Ep. associadas a lesões estruturais focais:
 - displasias corticais
 - tumores indolentes
 - malformações artério-venosas

TABELA III

Fatores associados ao não controle de crises

- Má aderência ao tratamento
- Dose inadequada da DAE
- Escolha inadequada da DAE
- Combinação inadequada de DAE
- Presença de fatores precipitantes (situações estressantes, privação de sono, álcool, menstruação)
- Erro na classificação das crises
- Crises não epiléticas
- Lesões neurológicas progressivas não reconhecidas (astrocitoma, oligodendroglioma, hamartoma).

2. Vigabatrin

Vantagens: efetivo em crises parciais e tônico-clônicas, e espasmo infantil.

Desvantagens: incomuns, mas pode haver sintomas psiquiátricos importantes.

Comentário: mecanismo único de ação: inibe irreversivelmente a GABA transaminase.

3. Oxcarbazepina

Vantagens: muito efetiva em crises parciais e tônico-clônicas.

Desvantagens: reações de hipersensibilidade.

Comentário: menor interação que a CBZ; na nossa experiência é fundamental utilizá-la quando o paciente teve reação alérgica a CBZ ou não tolerou doses maiores de CBZ do que 600 a 800 mg/dia (adultos).

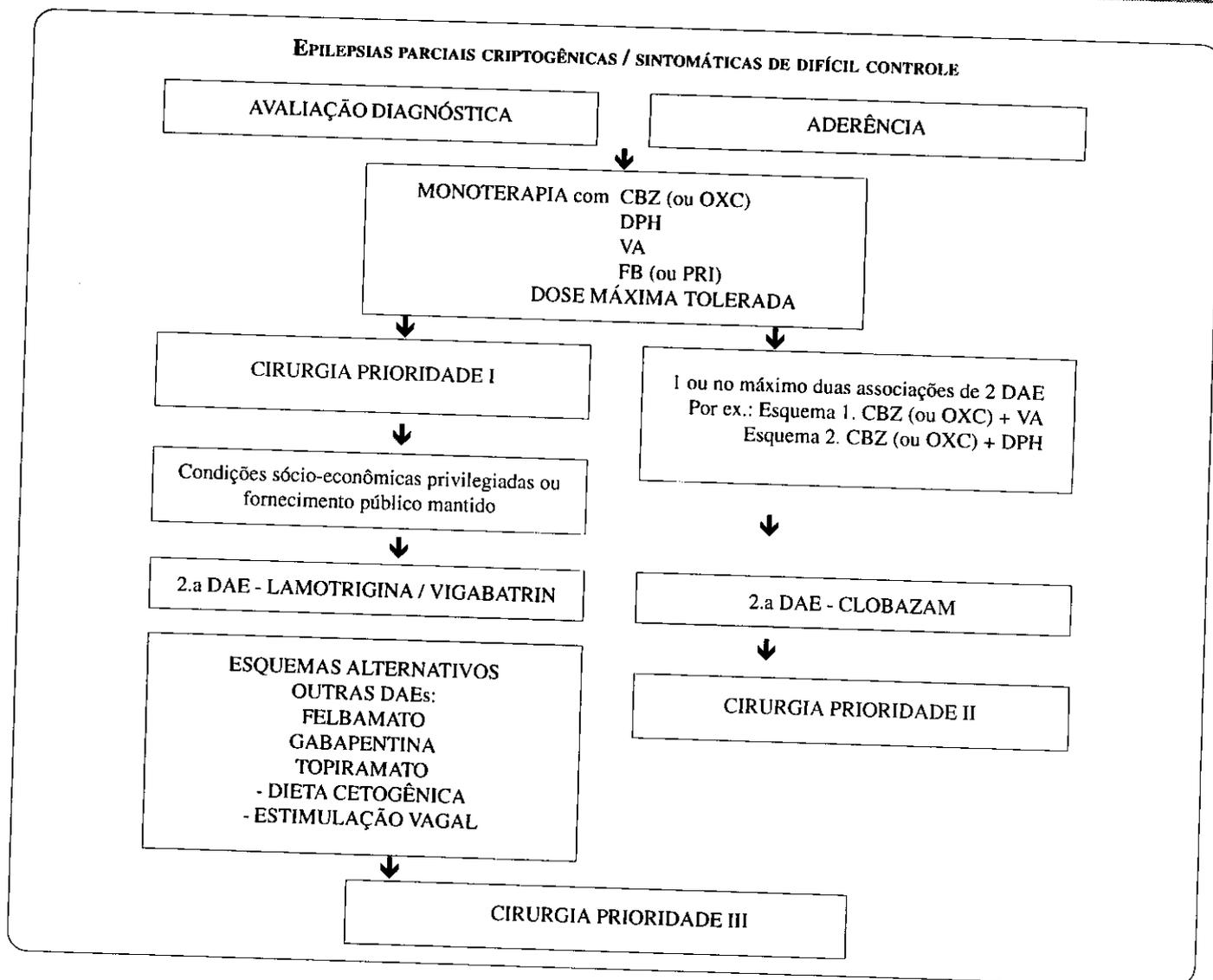
Questiona-se se o tratamento cirúrgico deve ser adiado para se tentar ensaio terapêutico com as drogas novas, porém, ainda não há uma resposta definitiva. Provavelmente não mais que 10% dos pacientes nesta fase terão um controle satisfatório com as novas drogas.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Um dos aspectos mais importantes para a definição da intratabilidade refere-se à possibilidade do tratamento cirúrgico para epilepsia. A despeito da dificuldade prática, hoje, no encaminhamento dos pacientes candidatos à cirurgia devido à complexidade do procedimento e dos poucos centros em funcionamento no país, este tratamento

deve ser enfatizado. Os centros disponíveis e os centros emergentes deverão ser capazes de permitir que maior número de pacientes consiga se beneficiar desta terapia. Em função das dificuldades operacionais e dos resultados cirúrgicos, dividimos os candidatos em três níveis de priorização:

1. Prioridade I. A - Epilepsia de lobo temporal com foco e zona epileptogênica unilateral, avaliação neuro-psicológica concordante, SPECT interictal e/ou ictal compatíveis, especialmente com esclerose mesial temporal na RM. B - Epilepsia de lobo temporal ou extratemporal associada a lesões estruturais completamente ressecáveis.
2. Prioridade II. A - Epilepsia de lobo temporal com foco interictal bilateral independente, com atividade ictal lateralizada, sem congruência de todos os dados de imagem funcional, RM e exame neuropsicológico. B - Epilepsias extratemporais (particularmente frontais) sem lesão reconhecida. C - Epilepsias com lesões extensas e não ressecáveis.
3. Prioridade III. A - Epilepsias multifocais ainda com predomínio de um foco. B - Epilepsias generalizadas passíveis de calosotomias. Não incluímos nesta "classificação" as epilepsias catastróficas da infância que merecem consideração cirúrgica como síndrome de Rasmussen, Sturge-Weber, síndrome de West etc. Assim, o conceito de intratabilidade deve ser menos rígido para as condições encontradas na prioridade I. Por exemplo, poderíamos considerar refratário o paciente que não respondeu a duas ou três drogas em monoterapia, não sendo necessários os demais passos. Isto porque sabemos que estes são os candidatos ideais à cirurgia de epilepsia¹². Por outro lado,

**QUADRO I**

Algoritmo esquemático para avaliação e tratamento das epilepsias parciais com ou sem generalização secundária de difícil controle.

pacientes com epilepsias de lobo frontal sem lesão estrutural evidente devem na nossa opinião (hoje, com as condições disponíveis) ser submetidos ao protocolo completo (inclusive drogas novas), uma vez que estes pacientes não têm um prognóstico cirúrgico tão bom. Desde Rasmussen três questões são colocadas diante de cada candidato cirúrgico¹³: 1. É realmente intratável medicamente o paciente? Isto já foi longamente discutido neste artigo. 2. O paciente realmente quer a cirurgia? É importante desmistificar a "cirurgia" fornecendo informações realísticas sobre o prognóstico do paciente, sobre os potenciais déficits, sobre a necessidade da continuação da medicação antiepiléptica etc. 3. Quão bem localizada é

a "lesão" epileptogênica? Recomendo os excelentes capítulos de Palmi e Calcagnotto (1996)¹² e de Sakamoto et al. (1996)¹⁵ sobre a avaliação pré-cirúrgica.

Complicações operatórias de cirurgia para crises epiléticas são raras. Em cirurgias ressectivas localizadas menos de 5% dos pacientes têm algum déficit neurológico pós-operatório devido a comprometimento vascular ou dano tissular acidental. A maioria destes distúrbios é transitória⁴.

Vickrey et al. (1995)¹⁹, revendo 248 adolescentes e adultos avaliados para cirurgia de epilepsia da Universidade da Califórnia (UCLA) de 1970 a 1990, compararam o resultado a longo prazo (5,8 anos - pacientes cirúrgicos e 5,7 anos - pacientes não operados. Dos 201 operados, 175

lobectomia temporal anterior, 22 ressecções extra-temporais). O achado mais importante com relação à mortalidade foi 04 mortos perioperatoriamente (de 201, portanto 01 para cada 50). Assim, 13 de 201 (6%) pacientes morreram (incluindo os 04 no período perioperatório) contra 9 dos 46 do grupo não cirúrgico (20%). Portanto, apesar do risco cirúrgico imediato, o risco de mortalidade como um todo foi maior no grupo não operado. Com relação a itens de qualidade de vida o grupo operado obteve melhores índices: controle e percepção de crises, função social, dor, papel limitante causado por problema físico e emocional. Não houve diferença: taxa de desemprego, bem-estar emocional, função cognitiva, limitações causadas pelos distúrbios de memória, função física, energia e qualidade de vida em geral.

Por fim, esquematicamente, colocamos no Quadro I um modelo da seqüência geralmente por nós seguida na avaliação e conduta dos pacientes com crises parciais com ou sem generalização secundária de difícil controle.

A importância prática da caracterização da refratariedade ou intratabilidade de um determinado paciente reside no tratamento cirúrgico, na perspectiva de drogas investigacionais ou de tratamentos alternativos como dieta cetogênica, estimulação vagal, assim como na formulação prognóstica do paciente.

A explicação para o paciente ou para os familiares da proposta da conduta é, na nossa vivência, motivo de melhor aderência aos diversos passos e fator minimizador da ansiedade do paciente e/ou dos familiares diante da seriedade e gravidade do quadro clínico.

SUMMARY

Several aspects of the refractory epilepsies are reviewed. An algorithm proposing the evaluation and therapeutic steps is presented.

KEY WORDS

Difficult to treat, refractory, intractable, pharmacoresistent epilepsy

Referências bibliográficas

1. Brodie, MJ; Dichter, MA - Antiepileptic drugs. N. Engl. J. Med., 1996; 334: 168-175.
2. Bourgeois, BFD - Establishment of pharmacoresistance. in: Wolf, P. (ed). Epileptic seizures and syndromes, London: John Libbey & Company Ltd., 1994, p. 591-597.

3. Bourgeois, BFD - General concepts of medical intractability. In: Lüders, HO (ed.) Epilepsy surgery. New York: Raven Press Ltd., 1991, pp. 77-81.
4. Engel, Jr., J - Surgery for seizures. N. Engl. J. Med., 1996; 334: 647-652.
5. Guerreiro, CAM; Ramos MC; Annes - Dosagens séricas repetidas de anticonvulsivantes em pacientes epiléticas. Arq Neuropsiquiatr 1993, 51 (1): 36-40.
6. Guerreiro, CAM; Voetsch, B; Montenegro, MA; Silveira, DC; Costa, ALC; Cardoso, TAMO; Silva, EA; Guerreiro, MM. - Epilepsias recém-diagnosticadas: aderência, tolerância e prognóstico com a primeira droga. JLBE, 8 (1): 15-17, 1995.
7. Juul-Jensen, P. - Epidemiology of intractable epilepsy. In: Schmidt, D; Morselli, PL (eds) - Intractable epilepsy, New York: Raven Press Ltd., 1986, pp. 5-11.
8. Leppik, IE - Compliance in the treatment of Epilepsy. In: Willie, E (ed): The treatment of epilepsy, principles and practices, Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, pp. 810-816.
9. Mattson, RH - Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. Epilepsia, 36 (Suppl. 2): S13-S26, 1995.
10. Mattson, RH; Cramer, JA; Collins, JF, and The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study n.0264 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: 765-771
11. Mattson, RH; Cramer, JA; Collins, JF, et al. - Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N.Engl. J. Med., 1985; 313: 145-151.
12. Palmieri, ALF; Calcagnotto, ME - Epilepsias refratárias: diagnóstico sintromico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro, CAM; Guerreiro, MM (eds). Epilepsia, 2a. edição, São Paulo: Lemos Editorial e Gráficos Ltda., 1996, pp. 391-411.
13. Porter, RJ - General principles. How to use antiepileptic drugs. In: Levy, RH; Mattson, FH; Meldrum, BS (eds) - Antiepileptic drugs., Fourth Edition, New York: Raven Press Ltd., 1995; pp. 137-148.
14. Reynolds, EH - Mechanisms of intractability. In: Wolf, P. (ed). Epileptic seizures and syndromes. London: John Libbey & Company Ltd., 1994; pp. 599-603.
15. Sakamoto, AC; Garzon, E; Fernandes, RMF; Lüders, HO - Avaliação pré-cirúrgica. In: Guerreiro, CAM; Guerreiro, MM (eds). Epilepsia, 2a. edição, São Paulo: Lemos Editorial e Gráficos Ltda., 1996, pp. 413-427.
16. Schmidt, D - Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders, HO (ed). Epilepsy surgery, New York: Raven Press Ltd., 1991; pp. 83-90.
17. Sousa, EAP; Guerreiro, MM. - Qualidade de vida. In: Epilepsia, 2a. edição, São Paulo: Lemos Editorial e Gráficos Ltda., 1995, pp. 191-199.
18. Spencer, SS; Packey, DJ - Epilepsy surgery. In: Levy, RH; Mattson, RH & Meldrum, BS (eds) - Antiepileptic drugs., Fourth Edition, New York: Raven Press Ltd., 1995; pp. 189-200.
19. Vickrey, B et al. - Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. Lancet 1996; 346: 1445-1449.

Endereço para correspondência:

Carlos A.M. Guerreiro
 Depto. Neurologia FCM-UNICAMP
 Caixa Postal 6111 - CEP 13081-970 - Campinas/SP