

## Avanços no Tratamento das Epilepsias

Carlos José Reis de Campos\*, Mauro Muszkat\*\*, José Geraldo de Camargo Lima\*\*\*

### RESUMO

São apresentadas considerações atuais no tratamento farmacológico das epilepsias (Vigabatrina, Lamotrigina, Felbamato e Oxcarbazepina) e também no tratamento cirúrgico.

### UNITERMOS

Tratamento, Epilepsias, drogas antiepilépticas, cirurgia.

### INTRODUÇÃO

No tratamento atual das epilepsias devemos considerar o tratamento farmacológico, com adequada aderência ("compliance") dos pacientes (Alonso et al., 1991a,b) e monitorização dos níveis séricos das drogas anti-epilépticas (DAE), os novos medicamentos para as epilepsias e, por vezes, o tratamento cirúrgico.

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

#### Monitorização dos Níveis Séricos das Drogas Anti-epilépticas (DAE)

A determinação dos níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos, bem como o acompanhamento desses níveis para detectar suas eventuais variações têm contribuído para um melhor ajuste da dose individual para cada paciente. As principais indicações para essa monitorização são as seguintes (O'Donohoe, 1985; Campos, 1991):

1. Quando existe variação individual na velocidade do metabolismo das drogas, como ocorre na infância.
2. Se ocorrer o fenômeno da "saturação cinética", como ocorre com a fenitoína quando pequenos incrementos na dose produzem grandes aumentos nos níveis séricos.
3. Se o índice terapêutico for baixo, i. e., quando as doses terapêuticas são próximas das doses tóxicas.
4. Se os sinais clínicos de intoxicação são difíceis de se reconhecer clinicamente, como pode ocorrer em crianças ou deficientes mentais.
5. Se os pacientes se encontram em terapêutica múltipla, com o problema associado da interação de drogas.
6. Se estiverem presentes doenças do trato gastrointestinal, do fígado ou dos rins, que podem interferir com a absorção, o metabolismo e a eliminação das drogas.

\* Professor Adjunto Doutor Chefe do Setor de Investigação e Tratamento de Epilepsias (SITE) - Disciplina de Neurologia da EPM.

\*\* Doutor em Neurologia do SITE - EPM.

\*\*\* Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da EPM.

7. Se a paciente estiver grávida, pois nessa situação podem ocorrer variações nos níveis séricos das drogas devido às modificações do metabolismo e a retenção hídrica.
8. Se existir dúvida quanto à correta e adequada ingestão do medicamento pelo paciente.
9. Se as crises do paciente forem refratárias ao tratamento.
10. Se estiver sendo realizada uma experiência terapêutica com a droga.

## **NOVAS DROGAS ANTI-EPILÉPTICAS (DAE)**

Depois de vários anos sem novidades na terapêutica farmacológica das epilepsias vem sendo apresentados e licenciados novos medicamentos que, apesar do custo elevado, representam novas esperanças de auxílio no tratamento:

### ***Vigabatrina***

Dentre as novas drogas anti-epilépticas a Vigabatrina (Sabril) parece ser uma das medicações mais promissoras como coadjuvante no tratamento das crises epiléticas refratárias às medicações habituais. De estrutura análoga ao GABA, atua inibindo de maneira irreversível a GABA-transaminase (GABA-T), sistema enzimático essencial na degradação do GABA (Butter, 1989; Luna, et al., 1989; Munford & Dam, 1989). Em modelos experimentais animais, o efeito anticonvulsivante da Vigabatrina parece estar correlacionado com o aumento da concentração total de GABA endógeno principalmente nas sinapses moduladas pelo GABA, com diminuição da biosíntese da GABA-T. As propriedades farmacocinéticas da Vigabatrina incluem rápida absorção (1-2 horas), mínima ligação proteica (< 1%), meia-vida relativamente curta (5-8 horas) e eliminação com cinética de primeira-ordem. Estudos clínicos controlados indicam que a Vigabatrina é particularmente eficaz em casos de adultos com crises parciais refratárias, em doses de 2 a 3 g/dia (Munford & Dam, 1989).

Redução de aproximadamente 50% das crises epiléticas foram observados em estudos prospectivos recentes com pacientes portadores de epilepsia parcial de difícil controle (Munford & Dam, 1989; Gram, 1990). Os efeitos colaterais mais freqüentemente encontrados com o uso da Vigabatrina incluem sonolência, ataxia e fadigabilidade. Há relatos na literatura do risco potencial do desenvolvimento de psicose com o uso da Vigabatrina em pacientes predispostos (Butter, 1989; Luna, et al., 1989; Munford & Dam, 1989).

Estudos histopatológicos em cães e ratos com o uso da Vigabatrina mostraram a presença de vacuolização neuronal e edema intramiélnico, principalmente ao nível do trato óptico, efeitos estes reversíveis com a descontinuação da

droga. Em humanos, não há evidências clínicas ou neurofisiológicas do desenvolvimento de tais efeitos (Butter, 1989; Pedersen et al., 1987).

A utilização da Vigabatrina em crianças ainda está em fase preliminar. A dose preconizada é de 50 a 150 mg/Kg. Parece diminuir a freqüência das crises parciais refratárias, de maneira semelhante à observada em adultos (Luna et al., 1989). No entanto, não altera de maneira substancial a freqüência das crises generalizadas associada à síndrome de Lennox-Gastaut. A utilização da Vigabatrina no controle dos espasmos infantis associado à síndrome de West parece ser promissora segundo alguns trabalhos. Os efeitos colaterais nas crianças, além dos observados em adultos, incluem distúrbios comportamentais com agitação psicomotora e hiperatividade (Luna et al., 1989). Em alguns casos a intensidade de tais sintomas impossibilita a continuidade do tratamento, mesmo quando há melhora das crises epiléticas (Munford & Dam, 1989).

### ***Lamotrigina***

A Lamotrigine (Lamictal), de estrutura química diferente de qualquer outra droga anti-epiléptica conhecida, pertence ao grupo das feniltriazinas, drogas de ação antifólica fraca. Seu mecanismo de ação não está totalmente estabelecido, mas parece agir inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios, particularmente o glutamato, principal neurotransmissor excitatório relacionado às crises epiléticas (Jawadi et al., 1989; Leech et al., 1986). De rápida absorção, meia vida longa (15-35 horas), é 50% ligado à proteína plasmática, com eliminação urinária na forma de glucoronídeos. A dose inicial da lamotrigine é de 50 mg/dia nas primeiras duas semanas, seguindo-se dose usual de 200 a 400 mg/dia dividida em duas doses. Uma vez que o valproato de sódio reduz o metabolismo da Lamotrigine, a dose preconizada quando em associação com o valproato é de 100 a 200 mg/dia. Além dos efeitos colaterais, comuns às demais drogas antiepiléticas, é observado erupção cutânea em aproximadamente 10% dos casos, reversível com a descontinuidade da medicação. A utilização da lamotrigine em crianças abaixo de 12 anos de idade ainda está em fase preliminar. Alguns trabalhos sugerem que a Lamotrigina pode diminuir as crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut (Jawadi et al., 1989; Leech et al., 1986). A Lamotrigine apresenta-se, baseando-se nas evidências atuais, como uma promissora droga anti-epiléptica, menos tóxica e menos sedativa que as atuais DAE (Binnie, 1990).

Duas novas drogas vem sendo apresentadas mais recentemente ainda: o Felbamato e a oxcarbazepina, embora ainda não se encontrem disponíveis comercialmente no Brasil:

### ***Felbamato***

O felbamato (Felbatol) foi recentemente aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) dos Estados Unidos

como terapêutica farmacológica em monoterapia ou como coadjuvante, para o tratamento de crises parciais ou generalizadas associadas ao diagnóstico de Síndrome de Lennox-Gastaut. Efeitos colaterais relatados incluem: redução do apetite, insônia, náusea, vômito e cefaléia. Seu mecanismo de ação ainda não está esclarecido. A dose diária preconizada para adultos é de 1400 mg a 3600 mg.

### **Oxcarbazepina**

A oxcarbazepina (Trileptal) é uma substância análoga da carbamazepina, porém com um diferente perfil farmacocinético. Não tem sido encontrada diferença de eficácia entre estas duas substâncias, embora tenha sido referida uma melhor tolerabilidade dessa nova droga, que parece ter a mesma indicação terapêutica que a carbamazepina (Grant & Faulds, 1992).

### **Tratamento Cirúrgico**

O tratamento cirúrgico das epilepsias, embora ainda seja sub-utilizado, vem sendo melhor aceito e realizado por um número progressivamente maior de centros especializados para casos em que não se obteve um adequado controle clínico, o que pode ocorrer em cerca de 10-30% das epilepsias (Lüders, 1992). Antes de um paciente epilético ser aceito para cirurgia é necessário uma confirmação diagnóstica e um adequado tratamento farmacológico prévio, podendo ser considerada a cirurgia uma opção terapêutica quando as drogas anti-epilépticas não foram suficientes e não se trata de um "falso difícil controle", por erros diagnósticos, como associação com pseudo-crise e falhas na aderência ao tratamento.

Não há uma definição precisa de "Epilepsia Intratável". Entre as características consideradas nesse diagnóstico temos: frequência e tipo de crise, intensidade dos ataques e impacto na qualidade de vida. Crises parciais complexas mostram-se, em geral, de tratamento mais difícil que outros tipos de crises, podendo variar de menos de uma por semana até mais que cinco por dia. A cirurgia tem riscos e custos a serem considerados e antes de um paciente ser indicado para cirurgia, a avaliação deve ser suficiente para assegurar o seguinte (Rowland et al. 1990):

- Diagnóstico definido de epilepsia;
- Exclusão de crises não epiléticas que possam mimetizar crises epiléticas;
- Classificação dos tipos de crises e de síndromes epiléticas;
- Testes diagnósticos para definir causas metabólicas ou estruturais para crises epiléticas;
- Adequado tratamento com drogas anti-epilépticas;
- Informação detalhada para o paciente e família sobre as epilepsias, tratamentos medicamentosos disponíveis e seus efeitos colaterais e tratamentos alternativos, como cirurgia;
- Após todos esses procedimentos encaminhar o paciente para serviços especializados em epilepsias,

evitando demora excessiva para prevenir o desenvolvimento de problemas físicos e psico-sociais resultantes de crises não-controladas.

Têm sido consideradas (Wieser, 1993) duas fases básicas nesse procedimento: Fase I ou fase de avaliação pré-cirúrgica não invasiva e a Fase II ou fase de avaliação invasiva.

Em relação à avaliação pré-cirúrgica não-invasiva (Fase I) vem sendo utilizada abordagens multidisciplinares, com colaboração de diversos especialistas em neurologia clínica, eletrencefalografia, diagnóstico por imagem, psicologia, enfermagem, serviço social e terapia ocupacional, visando melhor diagnóstico, diagnóstico diferencial e tratamento integrado desses pacientes. Nesta fase inicial tem sido utilizados em diferentes centros os modernos métodos de diagnóstico por imagem, Tomografia Computadorizada Cerebral (TCC) e Ressonância Nuclear Magnética (RNM), os estudos funcionais como "Brain Mapping", SPECT ("Single Photon Emission Computed Tomography") e PET ("Positron Emission Tomography"), bem como a avaliação neuropsicológica clínica e instrumental.

Com relação a avaliação invasiva (Fase II) tem sido mais usadas as técnicas de registro com eletrodos sub-durais e, menos freqüentemente, técnicas de estereo-eletrencefalografia. Além disso, tem sido feitas avaliações "semi-invasivas" para epilepsias do lobo temporal com eletrodos esfenoidais em combinação com RNM (incluído medição do volume dos hipocampos) e PET ou SPECT. Os procedimentos cirúrgicos mais empregados têm sido as lobectomias temporais e, menos freqüentemente, extratemporais, havendo novamente um certo interesse pelas hemisferectomias funcionais e as secções anteriores do corpo caloso.

Trabalho realizado com apoio financeiro do CNPq.

### **SUMMARY**

Modern approaches to pharmacological (Vigabatrin, Lamotrigine, Felbamate and Oxcarbazepine) and surgical treatment of epilepsies are presented.

### **KEY-WORDS**

Treatment, Epilepsies, antiepileptic drugs, surgery.

### **Bibliografia**

- 1 ALONSO, NB; SILVA, DF; CAMPOS, CJR - Aderência em epilepsias. Aspectos conceituais e fatores de influência. Arq. Neuropsiquiat. (São Paulo) 49:147-9, 1991a.
- 2 ALONSO, NB; SILVA, DF; CAMPOS, CJR - Aderência em epilepsias. Aspectos práticos. Arq. Neuropsiquiat. (São Paulo) 49:147-9, 1991b.
- 3 BINNIE, CD - Lamotrigine. In Comprehensive Epileptology. Cap. 51 Ed. M. Dam & L. Gram, Raven Press New York, 1990, p. 665-70.
- 4 BUTTER, W.H. - The neuropathology of vigabatrin, Epilepsia, 30 (suppl 3) 515-517, 1989.

- 5 CAMPOS, C.J.R. - Classificação Clínica e Diagnóstico das Epilepsias. Em Atualização Terapêutica. OL Ramos & HA Rothshild, 15a. Ed. Artes Médicas, 1991.
- 6 GRAM, L. - Vigabatrin. In Comprehensive Epileptology. Cap. 48 Ed. M. Dam & L. Gram, Raven Press New York, 1990, p. 631-40.
- 7 GRANT, SM & FAULDS, D - Oxcarbazepine. *Drugs* 43(6):873-88, 1992.
- 8 JAWADI, S. ; RICHENS, A.; GOODWIN, G.; YWEN, N.C. - Controlled trial of Lamotrigine for refractory partial seizures. *Epilepsia*, 30:356-363, 1989.
- 9 LEECH, R.J.; MARDEN, C.M.; MILLER, A. - Pharmacological studies on Lamotrigine. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia*. 27:490-497, 1986.
- 10 LUNA, D.; DULAC, O.; BEAUMONT, D. - Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies. *Epilepsia*, 30:430-437, 1989.
- 11 LÜDERS, H. (Ed) - *Epilepsy Surgery* - Raven Press Ltd, New York, 1992.
- 12 MUNFORD, J.P.; DAM, M. - Meta-analyses of european placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27 (suppl 1):1055-1085, 1989.
- 13 O'DONOHUE, N.V. - *Epilepsies of Childhood*. Butterworths, London, 1985.
- 14 PEDERSEN, B.; HOJGAARD, K.; DAM, R. - Vigabatrin: No microvacuoles in human brain, *Epilepsy Res.*, 1:74-76, 1987.
- 15 ROWLAND, L.P. et al., 1990 - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Surgery for Epilepsy - March, 19-21, 1990 - *Epilepsia* 3(6)806-812, 1990.
- 16 WIESER, H.G. - Pressurgical Evaluation in Adults. - Annual Course American Academy of Neurology. Course Nº 125 (Dir H.O. Lüders), 1993.