

TRATAMENTOS DA EPILEPSIA NA ATUALIDADE: REVISÃO DE LITERATURA

EPILEPSY TREATMENT IN THE PRESENT: LITERATURE REVIEW

CARLOS AUGUSTO SARMENTO¹, RENATO GONÇALVES FERREIRA PAES^{1*}, TÚLIO ATHÉLIO SATHLER SIMAN¹, TATILIANA BACELAR KASHIWABARA², JEFFERSON HOOPER CARMO³

1. Acadêmico do Curso de Medicina do IMES Vale do Aço MG; 2. Mestre em Saúde do Meio Ambiente e Sustentabilidade, Doutora em Saúde Coletiva, Docente no IMES Vale do Aço MG; 3. Docente no IMES Vale do Aço MG.

* Rua Laguna, 110 ap. 201, Veneza 1, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35260-000. renatopaes18@hotmail.com

Recebido em 30/08/2016. Aceito para publicação em 19/10/2016

RESUMO

A Epilepsia é um problema de saúde mundial, o desenvolvimento de novas drogas e modalidades de tratamento e publicações frequentes que avaliam e comparam estes motivam esta revisão de literatura no objetivo de sintetizar e esboçar as evidências através da compreensão das propriedades farmacocinéticas, complexidade do tratamento e novas opções terapêuticas. Destas incluímos a Estimulação do Nervo Vago, Cirurgia de Ressecção, Estimulação Cerebral Profunda e Estimulação Magnética e uso do canabidiol e outros derivados da cannabis. A seleção da bibliografia realizada em livros especializados e em bancos de dados da Ciências em Saúde como: LILACS, IBECs, MEDLINE, COCHRANE, SciELO entre outros. Utilizamos artigos e livros publicados após o ano de 2010. Foram priorizados artigos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra. Concluímos que nenhuma das novas modalidades terapêuticas apresentaram na literatura melhor eficácia e segurança que os medicamentos preconizados. As novas terapias foram consideradas complementares e utilizadas principalmente nas crises refratárias. A neurocirurgia foi considerada um tratamento eficaz, sendo lobectomia temporal o procedimento mais utilizado, mas a Amígdalo-hipocampectomia seletiva apresentou menos complicações graves. A Neuromodulação é uma alternativa nos pacientes inadequados para cirurgia de ressecção. A Dieta Cetogênica uma medida paliativa em epilepsias intratáveis na criança.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia, anticonvulsivantes, medicamentos fitoterápicos, neurocirurgia, estimulação do Nervo Vago.

ABSTRACT

Epilepsy is a global health problem, the development of new drugs and treatment modalities and frequent publications that evaluate and compare these motivate this literature review in order to synthesize and lay out the evidence by understanding the pharmacokinetic properties, complexity of treatment and new therapeutic options. These include the Vagus Nerve Stimulation, Resection Surgery, Deep Brain Stimulation and magnetic stimulation and use of cannabidiol and other derivatives of cannabis. The selection of the literature performed in specialized books and databases of Health Sciences as LILACS, IBECs, MEDLINE, Cochrane Library, SciELO among others. Use articles

and books published after 2010. Priority was given articles published in Portuguese and English, available in full. We conclude that none of the new therapeutic modalities had the best efficacy and safety literature that advocated drugs. New therapies were considered complementary and mainly used in refractory seizures. Neurosurgery was considered an effective treatment, with temporal lobectomy the most commonly used procedure but the selective Amygdalohipocampectomy showed less severe complications. The Neuromodulation is an alternative in patients unsuitable for surgical resection. The Ketogenic Diet a palliative management of intractable epilepsies in children.

KEYWORDS: Epilepsy, anticonvulsants, herbal medicine, neurosurgery, stimulation of the Vagus Nerve.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é definida por um grupo de desordens neurológicas crônicas caracterizadas com episódios de convulsões, as quais são consequências de atividades neuronais anormais, excessivas ou hiperssincronica no cérebro. É uma doença tratável e prevenível^{1,2,3}.

Considerada um problema mundial, a epilepsia afeta 2% a 3% da população. No Brasil a prevalência é de 1,4% da população, sendo que 75% dos casos iniciam antes da adolescência. Os países em desenvolvimento possuem os fatores estruturais como causas mais comuns, devido as doenças infecciosas e parasitárias, principalmente a neurocisticercose, traumatismo craniano, dano cerebral perinatal e doença vascular, as quais são todas evitáveis^{4,3}.

O descontrole dos canais iônicos no bloqueio e excitação das sinapses causam interrupções das ligações inibitórias entre grupos de neurônios cerebrais ao mesmo tempo em que há ativação de outros neurônios gerando assim a crise epilética. Considerada uma atividade paroxística intermitente, geralmente autolimitada, quando prolongada ou recorrente é chamado de estado epilético. Denomina-se refratária quando há controle inadequado com uso correto de no mínimo 2 ou 3 antiepiléticos em dose máxima tolerada, por 18 a 24 meses, ou com inaceitável efeito colateral^{5,6}.

O diagnóstico tem como base a classificação e a causa. Dessa forma, leva-se em consideração as características

das convulsões, localização no cérebro que se originam, síndromes clínicas ou evento que as desencadeiam, além da etiologia que pode ser metabólica, genética, estrutural ou desconhecida. É imprescindível a utilização de informações de familiares e acompanhantes que presenciaram a crise para melhor classificá-la e exames complementares como eletroencefalograma e exames de imagem. A Ressonância Magnética (RM) é indispensável para a avaliação de refratariedade^{7,5,9,3}.

A terapêutica visa proporcionar boa qualidade de vida com controle completo das crises. À vista disso, o tratamento é sintomático e os fármacos não atuam na etiopatogenia das convulsões, mas nos mecanismos desencadeadores das crises. Na presença de adesão adequada não há alterações nas atividades diárias, possibilitando uma vida normal. No Brasil e em outros países o tratamento tem evoluído e as taxas de sobrevivência aumentadas significativamente. Entretanto, estima-se que 50% das pessoas com epilepsia não o recebem de forma correta e quando não tratadas o risco de morte súbita aumenta significativamente. Isso ocorre devido os investimentos insuficientes no tratamento, políticas de saúde pública, educação, questões psicossociais, as quais refletem diretamente na qualidade de vida e mortalidade. A recorrência das crises é considerada a maior dificuldade terapêutica^{1,3,5,9,10}.

O tratamento iniciou-se com Brometo de potássio no ano de 1857, atualmente os fármacos novos são considerados mais eficazes, seguros, benéficos e capazes de controlar as crises de forma satisfatória em cerca de 70% a 80% dos epiléticos. O tratamento ideal é considerado em que se tenha a prescrição de uma droga antiepiléptica bem tolerada e adequada, com meia vida longa e cinética linear, que concomitantemente possui maior adesão, menos efeitos adversos e menores custos. Entretanto, há situações em que as associações melhoram o controle das crises. É fundamental ressaltar a orientação de que não se deve prescrever rotineiramente drogas antiepilépticas para pacientes com crise única, ou febril, ou focal benigna, ou com retardo no desenvolvimento associado a crises epiléticas infrequentes ou leves^{6,11}.

Geralmente, os fármacos antiepilépticos possuem índice terapêutico baixo, sendo importante a dosagem destes fármacos pela concentração plasmática com o intuito da otimização dos antiepilépticos, maximizando a eficácia e minimizando os efeitos adversos. O tempo de tratamento adequado são dois anos, na ausência de crise nesse período deve-se considerar a tentativa de suspender a droga antiepiléptica mesmo na possibilidade de recidivas. Pode ocorrer recorrência, principalmente no paciente com déficit motor ou cognitivo associado ao eletroencefalograma anormal^{6,10}.

Atualmente o tratamento é realizado de acordo com a classificação das crises adotada pela Liga Internacional Contra Epilepsia (LICE). Os fármacos antiepilépticos atuam especificamente nos neurônios, em locais como os

canais de sódio, cálcio, potássio e neurotransmissores do ácido gama-aminobutírico (GABA). Sendo os fármacos mais utilizados: Fenobarbital, Hormônio adrenocorticotrófico, Carbamazepina, Etosuximide, Felbamato, Gabapentina, Lacosamida, Levetiracetam, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Pregabalina, Rufinamida, Tiagabina, Topiramato, Vigabatrina, Ácido Valpróico e Zonisamida. Além dos benzodiazepínicos que são primeira linha de tratamento de urgência das crises^{6,10}.

A dificuldade do tratamento adequado relaciona-se principalmente à pacientes resistentes a terapêutica que desenvolvem as crises refratárias. Dessa forma, apesar da grande variedade de fármacos antiepilépticos é notável a falta de alternativas para o tratamento de crises refratárias, sendo necessário desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e fármacos. Nas últimas décadas apresentou-se avanço no tratamento e variedade de modalidades como a dieta cetogênica, o tratamento cirúrgico e a estimulação do nervo vago^{10,12}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A seleção da bibliografia realizada em Livros especializados e em bancos de dados da Ciências em Saúde como: LILACS, IBECs, MEDLINE, COCHRANE, Scielo entre outros. Foram utilizadas palavras chaves como Epilepsia, Anticonvulsivantes, Canabidiol, Estimulação do Nervo Vago, Epilepsy, Anticonvulsants, Cannabidiol, Vagus Nerve Stimulation. Utilizados artigos e livros publicados em qualquer ano, optando preferencialmente após 2010. Excluídos artigos relacionados exclusivamente aos vícios em compras, em rede pornográfica e em jogos online. Priorizados artigos publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra.

3. DESENVOLVIMENTO

É imprescindível o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco para uma melhor escolha de uma droga específica de acordo com o mecanismo de ação e a patologia a ser tratada. A escolha da droga antiepiléptica (DAE) deve levar em consideração o tipo de crise e tipo de epilepsia apresentado pelo paciente, além dos fatores socioeconômicos e características individuais. Após a escolha do fármaco é necessário a dosagem do fármaco na concentração plasmática para determinar a concentração que disponibiliza maior eficácia com melhor tolerabilidade¹³.

Farmacocinética e Farmacodinâmica dos DAE

Para atravessarem a barreira hematoencefálica os DAE em geral têm a propriedade de serem altamente solúveis em lípidos, metabolizados no fígado e eliminado pelos rins. No metabolismo dos fármacos que possuem anel benzênico como Fenobarbital, Fenitoína e a Carbamazepina, formam areno-óxidos, os quais são responsáveis por reações de hepatotoxicidade, hipersensibilidade

e carcinogênese. A maioria dos DAE são metabolizados em cinética enzimática de primeira ordem, entretanto, alguns como a Fenitoína se dá através da cinética enzimática de ordem zero, o que faz com que a enzima responsável pela metabolização se torna saturada após certa concentração que resulta em mínimos acréscimos da dose geram aumentos da meia-vida e nível sérico acima do esperado, sendo os sinais de intoxicação e perda da eficácia mais comuns e imprevisíveis¹³.

Fármacos convencionais

A Fenitoína foi a primeira DAE não sedativa. Possui mecanismo de ação através do bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem. Entretanto possui metabolismo de cinética de ordem zero. É indicada para crises focais e generalizadas, sendo muito importante para o tratamento em crises neonatais e síndrome de Lennox Goustaut. Pode piorar crises mioclônicas e de ausência^{8,13}.

A Carbamazepina inibe os disparos neuronais corticais repetitivos, sustentados e de alta frequência, pelo bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente, além de discreta ação anticolinérgica. Considerado um indutor de atividade enzimática, dessa forma gera muitas interações medicamentosas e acelera o metabolismo de hormônios endógenos e exógenos. É preferencialmente usada em monoterapia e após as primeiras semanas de tratamento necessita de reajuste da dose devido à queda na sua concentração sanguínea ao ser auto indutora do sistema enzimático responsável pelo seu metabolismo. Considerada droga de primeira linha para tratamento de crises focais e tônico-clônico generalizadas em pacientes com mais de um ano de idade, também pode piorar crises mioclônicas e de ausência. Além de possibilitar o agravamento de certas crises e da epilepsia devido ao efeito paradoxal^{8,13}.

O Valproato é encontrado sob forma de ácido valproico e valproato de sódio que transformam em íon valproato responsável pela ação antiepiléptica. Possui mecanismo de ação baseado na redução da frequência de disparos dos canais de sódio, ativação da condutância do potássio e ação direta sobre outros canais iônicos. É metabolizado por glucuronidação e por β -oxidação. Aumenta a concentração plasmática de outras DAE por ser um inibidor enzimático. Dessa forma, inibe o metabolismo da Lamotrigina, Fenobarbital e do epóxido da Carbamazepina, aumentando seus níveis séricos. Apesar de que drogas indutoras podem desviar o metabolismo do valproato, ainda é considerada droga de maior espectro, já que age em todos os tipos de crises, sem piorar qualquer uma delas. Entretanto possui efeitos adversos nas mulheres como ganho de peso, alterações hormonais e teratogenicidade, além de possuir eficácia limitada em crises focais devido à necessidade de doses maiores. Com isso é orientada a qualquer tipo de epilepsia apenas para pacientes acima de 10 anos de idade^{8,13}.

A Oxcarbazepina é considerada uma pró-droga e metabolizada no citosol celular por redução. Possui poucas interações com outras DAEs, exceto em altas doses e com as que são metabolizadas no mesmo local, dessa forma é utilizada em politerapia. Entretanto induz a metabolização de estrógenos e progestágenos, sendo necessário anticoncepcionais com doses mais elevadas. É indicada em crises focais e tônico-clônicas generalizadas, também pode piorar as crises de ausência e mioclônica. Apresenta menos efeitos colaterais que as carbamazepina. Entretanto também possui efeito paradoxal, porém menos frequente. De acordo com a Diretriz de 2013, não se pode afirmar sua melhor eficácia devido a resultados controversos^{8,13}.

A Lamotrigina tem como principal mecanismo de ação a inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes que gera inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. É metabolizada por glucuronização e pequena parte por oxidação e metilação, dessa forma apresenta pouca interação medicamentosa. Pode diminuir discretamente os níveis de Valproato após duas semanas e pode aumentar os níveis de epóxido da Carbamazepina. Entretanto outras DAEs influenciam no metabolismo da Lamotrigina e os contraceptivos orais diminuem o nível plasmático de Lamotrigina. Possui amplo espectro de ação, sendo evitada apenas nas crises mioclônicas. Sendo utilizada em monoterapia para crises focais em pacientes com mais de 12 anos de idade, a partir dessa mesma idade em monoterapia para pacientes com crises generalizadas com intolerância ou refratariedade à medicamentos de primeira linha. Para terapia adjuvante pode ser administrada em pacientes com mais de dois anos de idade. Na infância tem-se mostrado eficaz para o tratamento de Síndromes de West, Lennox-Gastaut e Landau-Kleffner^{8,13}.

A Vigabatrina é análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) que inibe a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro. Não é metabolizada pelo fígado e é totalmente eliminada pela urina, já que age aumentando a quantidade de GABA. Pode causar distúrbios visuais irreversíveis. Possui indicação na síndrome de West, em adultos com epilepsia focais refratárias, na infância nas crises de espasmo e crises focais refratárias na orientação da realização da campimetria visual. Entretanto piora as crises mioclônicas e de ausência^{8,13}.

O Topiramato possui largo espectro de eficácia e vários mecanismos de ação como, bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação gabaérgica, além do antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica. É metabolizado por hidroxilação e glucuronidação. Gera pouca influência com outras DAEs, entretanto drogas indutoras enzimáticas diminuem concentração e as indutoras aumentam. Doses acima de 200 mg/dia

diminui o nível de estrógenos. É indicado em crises focais e generalizadas em monoterapia para pacientes acima de 10 anos de idade, além das síndromes idiopáticas, de West, Dravet e Lennox-Gastaut, também é utilizada em estado de mal epilético refratário. Pode ocorrer distúrbios cognitivos que desaparecem com a suspensão da medicação^{8,13}.

A Gabapentina é estruturalmente semelhante ao GABA, porém sem semelhança no mecanismo de ação, o qual ainda é desconhecido. Não possui interação medicamentosa. É indicada em adultos com epilepsia parcial com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de três anos de idade, sendo que pode piorar as crises mioclônica e de ausência. Ainda é demonstrado falta de eficácia em epilepsias graves e risco de exacerbações das crises parciais ou generalizadas¹³.

Divalproato de Sódio é uma forma equimolar estável do valproato de sódio e ácido valpróico. Apresenta maior solubilidade em água, pico de ação e meia-vida mais estável, além de maior tolerabilidade em comparação¹³.

Conduta de acordo com o Guideline 2015

Após cinco minutos de atividade convulsiva, o tratamento deve ser realizado o mais rápido possível. Inicialmente deve ser administrado benzodiazepínicos em crises prolongadas. Deve-se realizar o mais rápido possível as seguintes ações: Vias aéreas seguras, dar oxigênio, avaliar função cardiorrespiratória e acesso intravenoso (IV) seguro em grandes veias. Os fármacos de escolha para pacientes adultos com crises tônico-clônicas prolongadas com duração de cinco minutos ou mais são Midazolam (10 mg oral/intranasal) ou Lorazepam (4 mg IV) ou Diazepam (10 mg IV/retal) caso Midazolam e Lorazepam não disponíveis¹⁴.

Se a convulsão persistir até 10 minutos após a primeira administração de benzodiazepínico, em tratamento hospitalar é orientada uma segunda dose de benzodiazepínico. Se permanecer a convulsão após as duas doses de benzodiazepínicos, é realizado administração de DAE, sendo de escolha a Fenitoína IV, entretanto o Valproato de Sódio possui eficácia semelhante com menos efeitos adversos. É fundamental a coleta de sangue para hemograma completo, ureia, eletrólitos, avaliação da função hepática, cálcio, glicose, fatores de coagulação, níveis sanguíneos de DAE, além da análise da extensão da acidose e estabelecimento da causa de base da convulsão. Em caso de suspeita de hipoglicemia deve-se administrar 50 ml de glicose 50% (IV) e Tiamina (IV), exceto em casos de abuso de álcool e desnutrição¹⁴.

A convulsão que permanecer até 30 minutos é orientado a administração de Valproato de Sódio (20-30 mg/Kg, IV) de 40 mg/min ou Fenitoína (18 mg/Kg, IV) de 50 mg/min, com monitoramento de ECG. Em caso de ausência de resposta pelo paciente após resposta ao tratamento

inicial é necessário o monitoramento por ECG para diferenciar as crises continuadas e sedação induzida por drogas¹⁴.

A decisão de iniciar drogas antiepilépticas deve ser realizada pelo paciente e pelo especialista. Deve-se iniciar DAE após a primeira crise tônico-clônica apenas se o paciente teve previamente crise mioclônica, de ausência ou focal, se o EEG mostra descargas epiléticas evidentes, ou se o paciente teve uma desordem cerebral estrutural, ou se o paciente considera o risco de recorrência insatisfatório¹⁴.

Tipos de crises e condutas

As crises epiléticas nas Epilepsias Focais iniciam de forma localizada, em uma área específica do cérebro, sendo que as manifestações clínicas dependem do local de início e velocidade de propagação da descarga epileptogênica. Para a Epilepsia Focal é demonstrado efetivo o uso de Lamotrigina, sendo mais tolerada que a Carbamazepina, Topiramato ou Oxcarbazepina. A Lamotrigina apresenta vantagens principalmente para adolescentes, mulheres jovens e idosos, além de não estar relacionado a ganho de peso. Entretanto a Carbamazepina pode reduzir a incidência de efeitos adversos. Pelo ILAE é orientado para adultos o uso de Carbamazepina, Fenitoína e Ácido Valpróico, para crianças a Carbamazepina e para idosos a Lamotrigina e Gabapentina^{8,14}.

As crises epiléticas generalizadas iniciam em ambos hemisférios simultaneamente, acompanhada de alteração de consciência e quando possui manifestações motoras apresentam se de forma bilateral⁸. Para a Epilepsia Generalizada Genética o uso de Valproato de Sódio demonstrou ser mais efetivo, porém também pode ser utilizado o Topiramato e Lamotrigina. O Valproato de Sódio também possui mesma eficácia que o Etossuximida para o uso em crianças com crise de ausência. O Levetiracetam não é indicado para o uso em monoterapia, contudo em mulheres grávidas ou que pretendem engravidar é o DAE de escolha^{8,14}.

É necessária uma reavaliação do diagnóstico de epilepsia e da adesão medicamentosa na ausência de resposta das DAEs. O período de avaliação da resposta é de três meses com o tratamento em doses máximas. Em caso de falha do primeiro fármaco deve-se realizar a substituição gradual por outro de primeira escolha, mantendo a monoterapia. A terapia combinada deve ser considerada quando o tratamento com as duas primeiras drogas de primeira linha falhou ou na presença de melhor controle no processo de substituição por etapas. Sendo utilizado no tratamento adjuvante da epilepsia focal os fármacos Carbamazepina, Gabapentina, Lacosamida, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Perampanel, Pregabalina, Topiramato, Valproato de Sódio e Zonisamida. No tratamento adjuvante da epilepsia generalizada são utilizados a Lamotrigina, Levetiracetam, Etossuximida, Valproato de

Sódio e Topiramato. Lembrando-se que a combinação deve-se limitar a dois ou no máximo três fármacos antiepilépticos. A Diretriz de 2013 orienta a associação de no máximo dois fármacos. O paciente é considerado livre das crises na ausência por pelo menos dois anos, em vigência de tratamento com dose inalterada neste período. Para a interrupção do tratamento o paciente deve ser considerado livre das crises, avaliado as consequências médicas e psicossociais da recorrência dos ataques e os riscos dos efeitos adversos do tratamento prolongado^{8,14}.

O Guidelines de 2015 orienta a não substituição das formulações de DAEs por genéricos e ressalta a presença de estudos que relatam a mudança de formulações podem levar a variações do controle das crises¹⁴.

A monitorização dos níveis sanguíneos de DAE é indicada em situações em que o metabolismo das drogas está susceptível à alteração, como na gravidez. Também demonstrou ser útil nos casos de ajuste de dose de Fenitoína, avaliação de aderência medicamentosa e toxicidade, além dos casos de perda inexplicável do controle das crises. Exceto esses casos, a monitorização de rotina das concentrações de drogas antiepilépticas não é indicada¹⁴.

Terapias Não Convencionais

Medicamentos fitoterápicos

A terapia complementar a medicação convencional é bastante popular entre os pacientes, entretanto o Guidelines de 2015 advertiu sobre a possibilidade de efeitos adversos. Relatou necessidade de maiores estudos ou de melhor qualidade para o uso da medicina chinesa tradicional e de canabinóides, concluindo não haver provas suficientes para apoiar o uso. Sendo os estudos relacionados às técnicas de meditação, acupuntura, terapia comportamental cognitiva e terapia de relaxamento considerados inconsistentes. Em relação ao uso de medicamentos fitoterápicos o risco de interação medicamentosa com os fármacos convencionais prescritos, como no uso de Hiperício (*Hypericum perforatum*) que diminui as concentrações plasmáticas de Fenorbital, Carbamazepina e Fenitoína. Também foi descrito que soluções aromáticas a base de hissopo, alecrim, erva-doce, salva e absinto podem estimular o cérebro de forma que exacerbem as crises epiléticas¹⁴.

Apesar do aumento da busca por novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças neurodegenerativas, ainda possui um pequeno número de patentes relacionadas às plantas medicinais e sua aplicabilidade no tratamento da epilepsia. O extrato padronizado do Chambá é feito a partir das partes aéreas da *Justicia pectoralis*, possui efeitos ansiolíticos relacionados à modulação dos receptores GABA_A/Benzodiazepínicos, verificou-se que possui efeito anticonvulsivante em que aumenta os parâmetros latência para primeira convulsão e latência para a

morte através da alteração dos níveis de neurotransmissores, aminoácidos, estresse oxidativo e danos neuronais^{15,16}.

Dessa forma foi realizado um estudo na literatura para verificar as atividades anticonvulsivantes de diversos compostos medicinais como os Alcalóides, Flavonóides, Terpenóides, Saponinas e Cumarinas.

Os Alcalóides em que é formada pelas espécies de *Aconitum* percebeu-se a atividade epilética atenuada, atuando na inativação do canal de sódio e ativação da corrente do potencial de repouso da membrana^{17,18}.

Já os Flavonóides são uma classe de componentes naturais que possuem efeitos anticonvulsivantes atuantes na proteção de nível endógeno da enzima, no aumento do nível de GABA no cérebro e na inibição da lesão oxidativa. Dentre eles, o *Scutellaria baicalensis Georgi* é um dos principais flavonóides utilizados na tradicional medicina chinesa com notável poder anticonvulsivante^{17,19,20}.

Os Terpenóides, também chamados de isoprenóides, são uma classe relacionada principalmente à modulação do sistema GABA e à redução da excitabilidade pelo bloqueio da tensão dos canais de sódio dependentes, essa classe possui a *Cannabis sativa* como a planta mais conhecida. Mas também há uma característica peculiar que é a presença do Ácido Ursólico, um componente largamente distribuído em plantas, como *Lantana camara L.*, que também apresentou atividade anticonvulsivante, assim como o composto Saikosaponin encontrado na *Bupleurum chinensis DC* e o Baccoside encontrado na *Bacopa mannieri*^{17,21,22,23}.

Foi liberado pelo Conselho Regional de Medicina de São Paulo e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o uso do canabidiol e outros derivados da *Cannabis* em doenças neurológicas. O qual tem efeito antiepiléptico conhecido, apesar do mecanismo de ação ainda incerto. Sendo utilizada em epilepsias intratáveis de difícil controle. Entretanto a segurança e eficácia necessitam de mais estudos. Foi autorizado pelo Federal Drug Administration (FDA) estudo da Epidiolex, que contém 98% de canabidiol, associada aos medicamentos já utilizados pelos pacientes, tendo como resultado significativo na redução das crises equivalentes aos estudos de outros fármacos antiepilépticos¹³.

A *Cynanchum otophyllum Schneis* também conhecida como Qingyangshen pertence à classe das saponinas e é uma planta medicinal muito conhecida no sudoeste da China pelos seus agentes terapêuticos da epilepsia, entretanto seus mecanismos de ação são pouco descritos na literatura^{2,17,24}.

As Cumarinas são um grupo de compostos que possuem grande aplicações farmacológicas e bioquímicas. A qual faz parte a Esculetina extraída da *Heracleum crenatifolium* que tem evidências de diminuir a resposta à convulsão^{25,17}.

Tabela 1. Classe de compostos fitoterápicos.

PLANTA	MECANISMO DE AÇÃO	DOSE EFETIVA
<i>Aconitum sp.</i> (1)	Bloqueio da inibição mediada pelos receptores GABA _A e NMDA (N-metil-D-Aspartate); Ativação de receptores α -adrenérgico; Bloqueio dos canais de sódio e outros ainda desconhecidos. ^{17,18}	0,1 e 100 μ M ^{17,18}
<i>Scutellaria baicalensis</i> (2)	Potência da ativação GABA. ^{17,19,20}	5 e 10 mg/Kg. ^{17,19,20}
<i>Cannabis Sativa</i> (3)	Atuando em vários alvos moleculares na excitabilidade neuronal e desconhecidos. ^{17,20,22,23}	1, 10 e 100 mg/Kg ^{17,20,22,23}
<i>Lantana câmara L.</i> (3)	Aumento do nível GABA no SNC. ^{17,20,22,23}	25, 50 mg/Kg ^{17,20,22,23}
<i>Bupleurum chinensis DC</i> (3)	Inibidor do receptor NMDA e corrente de sódio persistente. ^{17,20,22,23}	0,42 e 0,62 μ M ^{17,20,22,23}
<i>Bacopa manneri</i> (3)	Interação com canais de cálcio; Modulação de sistemas de neurotransmissores. ^{17,20,22,23}	25, 50 e 75 mg/Kg ^{17,20,22,23}
<i>Cynanchum otophyllum Schneis</i> (5)	Bloqueio de canais sódio voltagem-dependentes. ^{17,20,24}	Indefinida
<i>Heracleum crenatifolium</i> (6)	Modulação GABA induzido por corrente de cloreto. ^{17,25}	Acima de 100 μ M ^{17,25}

Legenda: 1: Alcalóides; 2: Flavonóides; 3: Terpenóides; 4:Saponinas; 6:Cumarínicos.

Neurocirurgia

A neurocirurgia é considerada um tratamento eficaz pelo Guidelines de 2015 para pacientes com epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso, sendo mais benéfica a pacientes mais jovens. A lobectomia temporal é o procedimento mais utilizado e há uma variedade de métodos e abordagens cirúrgicas, e os resultados considerados excelentes para o controle das crises. As epilepsias em que o foco se localiza fora do lobo temporal consistem maiores desafios cirúrgicos. A avaliação de aptidão para a cirurgia deve ser realizada em unidade especializada, e analisada para cada indivíduo o potencial benéfico, a qualidade de vida, necessidade de medicação antiepiléptica em equilibrado com os riscos do procedimento cirúrgico, a qual é realizada por uma equipe multidisciplinar que interpreta os dados de exame de vídeo-EEG, exames clínicos, de imagem e teste neuropsicológicos. Para melhor análise é indicado a realização do teste de Wada que consiste na anestesia do hemisfério que contém a área afetada pela aplicação de amobarbital sódico na carótida interna, para uma análise do hemisfério contralateral através de testes de fala e de memória. Há estudos comparando a

lobectomia temporal anterior com a Amígdalo-hipocampectomia seletiva em que tiveram nenhuma diferença nos resultados neuropsicológicos, apesar da lobectomia ter apresentado mais complicações graves^{14,26,27,28,29}.

Neuromodulação

A Neuromodulação consiste em uma tecnologia avançada em que há a aplicação de um campo eletromagnético para modificar e modular o sistema nervoso. Como a Estimulação Cerebral Profunda que tem o objetivo de reequilibrar circuitos neuronais danificados, tem como alvo os núcleos centro-mediano ou anterior do tálamo para o tratamento da epilepsia generalizada e a epilepsia frontal. Considerado um tratamento paliativo em que são raros os casos de remissão completa das crises, entretanto um estudo demonstrado por Valentin *et al.* (2013)³⁰ demonstrou melhoria das crises em mais de 50% dos casos, predominantemente nas crises generalizadas. Os núcleos do complexo amígdalo-hipocampo são alvo no tratamento da epilepsia temporo-mesial não susceptíveis de cirurgia ablativa também apresentam bons resultados, entretanto inferiores a remoção cirúrgica. Já Estimulação Magnética Transcraniana é uma técnica de indução não invasiva de correntes elétricas nas regiões corticais. Utilizado como tratamento adjuvante em pacientes com epilepsia refratária sem indicação cirúrgica. Entretanto estudos sobre essa técnica e seus benefícios ainda são escassos. O Guidelines de 2015 posicionou-se relatando evidências insuficientes para recomendação. A Estimulação do Nervo Vago foi aprovado pelo FDA em 1997 como tratamento coadjuvante para crises parciais em adultos e adolescentes acima de 12 anos. O Guidelines de 2015 orienta a Estimulação do Nervo Vago aos pacientes adultos considerados inadequados para cirurgia de ressecção, considerado um tratamento paliativo. Entretanto relatou que os estudos ainda apresentam divergências sobre a eficácia. Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. Os efeitos adversos gerados são tosse, rouquidão, dor, parestesias e dispnéias, considerados de boa tolerabilidade^{14,31,32,33,34,35,36}.

Dieta Cetogênica

A Dieta Cetogênica começou a ser utilizada desde 1921 e é indicada principalmente para epilepsias intratáveis na infância. Caracterizada pelo alto teor de gorduras e baixo de carboidratos, com o princípio que o organismo promove um metabolismo cetogênico periférico e cerebral. Apresenta significância de resultados na literatura, em um estudo de Brunklaus *et al.* (2013)³⁷ demonstrou que 16% das crianças com epilepsia refratária se livraram das crises com a dieta. É considerada intervenção terapêutica paliativa^{38,39,40}.

4. CONCLUSÃO

Os fármacos indicados pelo Guidelines de 2015 são considerados primeira linha há vários anos e apesar do

avanço da tecnologia para novas modalidades terapêuticas nenhuma delas apresentaram na literatura melhor eficácia e segurança que os preconizados. Dessa forma, as novas terapias são consideradas complementares e utilizadas principalmente nas crises refratárias. Em relação ao uso de medicamentos fitoterápicos os compostos medicinais descritos na literatura com algum efeito anticonvulsivante foram os Alcaloides encontrados na *Justicia pectoralis Aconitum sp.*, os Flavonóides presentes nas *Scutellaria baicalensis Georgi*, os Terpenóides (ou isoprenóides) que possui *Lantana câmara*, *Bupleurum chinensis DC*, *Bacopa mannieri* e a *Cannabis sativa* amplamente conhecida, as Saponinas encontradas na *Cynanchum otophyllum Schneis*, e as Cumarinas extraída da *Heraclium crenatifolium*. Os fitoterápicos são muito utilizados e indicados pela medicina chinesa tradicional mas necessitam de maiores evidências, já que estão relacionados ao risco de interação medicamentosa com os fármacos convencionais prescritos, podendo até exacerbar as crises. Exceto os derivados da cannabis que demonstraram atuar no tratamento de epilepsias intratáveis de difícil controle, contudo mecanismo de ação ainda incerto e dessa forma necessitam de maiores estudos relacionados à segurança e eficácia. A neurocirurgia é considerada um tratamento eficaz, sendo lobectomia temporal o procedimento mais utilizado, mas a Amígdalo-hipocampectomia seletiva apresentou menos complicações graves. Estudos sobre as técnicas e os benefícios da Neuromodulação, que incluem a Estimulação Cerebral Profunda, Estimulação Magnética Transcraniana e Estimulação do Nervo Vago, ainda são escassos, sendo o último uma opção a se avaliar nos pacientes inadequados para cirurgia de ressecção. A Dieta Cetogênica é uma medida paliativa em epilepsias intratáveis na criança al.,

REFERÊNCIAS

- [01] Tambourgi P, Doretto MC, Li LM. XI Encontro Nacional da Federação Brasileira de Epilepsia (EpiBrasil): fora das sombras, luta em favor de pessoas com epilepsia alcança Governo Federal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2013; 19(2).
- [02] Li X, Yang Q, Hu Y. Regulation of the expression of GABAA receptor subunits by an antiepileptic drug QYS. *Neuroscience Letters.* 2006; 392(1):145-9.
- [03] Pérez EB. EPILEPSIA E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS. *Epilepsia.* 2015; 1(2):1.
- [04] Fros Boni VH, Tavares ALA, Fiorio PP, Bernardi ST, editors. O perfil da epilepsia no Brasil. Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha. 2014.
- [05] da Costa ÁR, de Cássia Corrêa P, Partata AK. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. 2012.
- [06] da Silva CRÁ, Cardoso ISZO, Machado NR. Considerações sobre epilepsia. *Boletim Científico de Pediatria-Vol.* 2013; 2(3).
- [07] Shorvon SD. Classificação etiológica da Epilepsia. *Epilepsia.* 2011; 52(6):1052-7.
- [08] Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia. Portaria n. 1.319. Diário Oficial da União. 2013
- [09] Martins Mdr. Qualidade de vida de crianças e adolescentes com epilepsia no município de Maringá. 2014.
- [10] Teixeira LSM. Contribuição do tratamento com fármacos antiepilépticos para o declínio cognitivo na epilepsia. 2015.
- [11] da Costa VALD. A Epilepsia. Contextualização Histórica. 2014.
- [12] Ferrari CMM. Adesão ao tratamento e qualidade de vida de indivíduos com epilepsia em tratamento ambulatorial: Universidade de São Paulo. 2011.
- [13] Brucki SMD, Frota NA, Schestatsky P, Souza AH, Carvalho VN, Manreza MLG, et al. Cannabinoids in neurology–Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de neuro-psiquiatria.* 2015; 73(4):371-4.
- [14] SIGN. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2015; 143.
- [15] da Silva CL, Santos A. Utilização de plantas medicinais no tratamento e/ou prevenção da epilepsia: Uma prospecção tecnológica. *GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias.* 2014; 4(2):876-83.
- [16] Venâncio ET. Avaliação do potencial anticonvulsivante do extrato padronizado de *Justicia pectoralis* (Chambá): estudo de neuroproteção e mecanismo de ação. 2015.
- [17] Zhu HL, Wan JB, Wang YT, Li BC, Xiang C, He J, et al. Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia.* 2014; 55(1):3-16.
- [18] Mathew S, Faheem M, Al-Malki AL, Kumosani TA, Qadri I. In silico inhibition of GABARAP activity using antiepileptic medicinal derived compounds. *Bioinformation.* 2015; 11(4):189.
- [19] Diniz TC, Silva JC, de Lima-Saraiva SRG, et al. The role of flavonoids on oxidative stress in epilepsy. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2015.
- [20] Chang Y, Lu CW, Lin TY, Huang SK, Wang SJ. Baicalin, a Constituent of *Scutellaria baicalensis*, Reduces Glutamate Release and Protects Neuronal Cell Against Kainic Acid-Induced Excitotoxicity in Rats. *The American Journal of Chinese Medicine.* 2016; 1-20.
- [21] Yu Y-H, Xie W, Bao Y, Li H-M, Hu S-J, Xing J-L. Saikosaponin a mediates the anticonvulsant properties in the HNC models of AE and SE by inhibiting NMDA receptor current and persistent sodium current. *PloS One.* 2012; 7(11):e50694.
- [22] Chinnala K M et al. Evaluation of anti-epileptic activity of ethanolic extract of *Lantana camara* linn. in mes and ptz induced convulsions in rats. *International Journal of Pharmaceutical Research And Biomedical Analysis.* 2013; 2(4):01-08.
- [23] Kazmi I, Afzal M, Ali B, Damanhour ZA, Ahmaol A, Anwar F. Anxiolytic potential of fursolic acid derivative-as-tearoylglucoside isolated from *Lantana camara* L. (verbana-ceae). *Asian Pacific journal of tropical medicine.* 2013; 6(6):433-7.
- [24] Sheng F, Chen M, Tan Y, Xiang C, Zhang M, Li B, et al. Protective effects of Otophyllouside N on pentylenetetrazol-induced neuronal injury in vitro and in vivo. *Frontiers in Pharmacology.* 2016; 7.

- [25] Szewczyk K, Bogucka-Kocka A. Analytical methods for isolation, separation and identification of selected furanocoumarins in plant material: INTECH Open Access Publisher. 2012.
- [26] Campos P. Cirurgia de la epilepsia. *Revméd Chile*. 1994; 122(9):1056-63.
- [27] Fernandes MJdS. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. *Estudos Avançados*. 2013; 27(77):85-98.
- [28] Amaral LCd, Portela EJ, Oliveira MMRd, Lara MT, Sousa-Pereira SRd, Seabra LCS, et al. Tratamento cirúrgico da epilepsia refratária: análise de 34 casos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG. *Arq Bras Neurocir*. 2014; 33(2).
- [29] Gatto LAM. Lobectomia temporal anterior versus amigdalotomia seletiva: comparação entre as duas técnicas cirúrgicas em pacientes com epilepsia por esclerose mesial temporal. 2015.
- [30] Valentín A, García Navarrete E, Chelvarajah R, Torres C, Navas M, Vico L, et al. Deep brain stimulation of the centromedian thalamic nucleus for the treatment of generalized and frontal epilepsies. *Epilepsia*. 2013; 54(10):1823-33.
- [31] Garzon E. Epilepsia refratária: conceito e contribuição das novas drogas antiepilépticas e de outras modalidades terapêuticas. *Revista Neurociências*. 2002; 10(2):66-82.
- [32] Cavenaghi VB, Serafim V, Devido-Santos M, Simis M, Fregni F, Gagliardi RJ. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2013; 58:29-33.
- [33] Müller VT, Santos PPD, Carnaval T, Gomes MdM, Fregni F. O que é estimulação magnética transcraniana? *Revista Brasileira de Neurologia*. 2013; 49(1):20-31.
- [34] Terra VC, Amorim R, Silvado C, Oliveira AJd, Jorge CL, Faveret E, et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2013; 71(11):902-6.
- [35] Ferreira AG. Estimulação Cerebral Profunda: Nova Fronteira no Tratamento das Doenças do Sistema Nervoso Central. *Acta Med Port*. 2014; 27(5):641-8.
- [36] Pires CABA. Novas abordagens da estimulação cerebral profunda. 2014.
- [37] Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, Reavey E, Lee E, Forbes G, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013; 55(2):154-61.
- [38] Furtado JM. Avaliação de parâmetros inflamatórios e neuroproteção por dieta cetogênica nas diferentes fases do modelo de epilepsia do lobo temporal induzida por Li Cl-Pilocarpina. 2014.
- [39] Madeira BC. Avaliação de uma ferramenta online para indicar pacientes candidatos à cirurgia da epilepsia. 2015.
- [40] Zuberi SM, Symonds JD. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2015; 91(6):S67-S77.