

Evidências científicas sobre o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos

Scientific evidence on the treatment of drug-resistant epilepsy

DOI:10.34119/bjhrv5n5-242

Recebimento dos originais: 12/09/2022

Aceitação para publicação: 13/10/2022

Victoria Lage Mendes Junqueira de Barros

Graduada em Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Alfenas

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Alfenas

Endereço: Av. Tereza Guedes, 275, Mansões, Itanhandu - Minas Gerais

E-mail: victorialmjbarros@gmail.com

Isadora Villamarim Guerra Borges

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – BH

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - BH

Endereço: Rua Rio Grande do Sul, 1285, CEP: 30170-111

E-mail: isadoravgb@gmail.com

Iara Wickert Dall’Orto

Graduada em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Endereço: Av. São Paulo, 2180, Vila Velha - ES

E-mail: iara.dallorto@hotmail.com

Henrique Carvalho Zanoteli

Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Instituição: Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Endereço: Av. João Francisco Gonçalves, 552, Cobilandia Vila Velha - Espírito Santo

E-mail: hczanoteli@gmail.com

Yanka Lara Xavier Silva

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - BH

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - BH

Endereço: Rua Pontiguares, 468, Pedro Leopoldo - Minas Gerais

E-mail: yankalara@yahoo.com.br

João Victor Colen Cardoso

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Atenas Campus Passos – MG

Instituição: Faculdade Atenas Campus Passos - MG

Endereço: Rua Forma, 195, Passos - Minas Gerais

E-mail: joaovcolen@gmail.com

Indra Alcântara Duarte

Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS) – BH
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS) - BH
Endereço: Rua Francisco Augusto Rocha, 101, Planalto - Belo Horizonte
E-mail: indra.alcantara@gmail.com

Amanda de Oliveira Barreto Serfiotis

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - Alfenas
Endereço: Av. A. 310, Nova Colonia, Porto Real - Rio de Janeiro
E-mail: amandaserfiotis@gmail.com

Gabriel da Silva Souza

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade Atenas Campus Passos – MG
Instituição: Faculdade Atenas Campus Passos - MG
Endereço: Rua Áustria, 220, Passos - Minas Gerais, CEP: 37901-088
E-mail: gabrielssouza12@icloud.com

Júlia Maria Silva Moreira

Acadêmica do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – BH
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) - BH
Endereço: Rua Nabor Campos, 178, Novo Eldorado, Contagem
E-mail: jumasmoreira@gmail.com

RESUMO

Os pacientes com epilepsia cujas convulsões não respondem com sucesso à terapia medicamentosa anticonvulsivante são considerados como tendo epilepsia resistente a droga, também é chamada de epilepsia intratável, medicamente refratária ou farmacorresistente. As pessoas com epilepsia resistente às drogas têm a maior carga de incapacidades relacionadas à epilepsia, contribuindo ainda mais para o alcance desse problema, devido à necessidade de individualizar a terapia, nenhum conjunto rígido de diretrizes pode ser aplicado para determinar a intratabilidade médica, no entanto, estudos de base populacional forneceram informações sobre o prognóstico do toque retal que são úteis na tomada de decisões de tratamento. A terapia cirúrgica ressectiva para epilepsia tem o potencial de eliminar convulsões em muitos pacientes com toque retal relacionado à localização. A avaliação cirúrgica para pacientes com epilepsia parcial, a ressonância magnética realizada usando um protocolo de epilepsia geralmente identificará uma lesão passível de ressecção cirúrgica.

Palavras-chave: Epilepsia, medicamentos, refratários, convulsão.

ABSTRACT

Patients with epilepsy whose seizures do not respond successfully to anticonvulsant drug therapy are considered to have drug-resistant epilepsy, also called intractable, medically refractory, or drug-resistant epilepsy. People with drug-resistant epilepsy have the greatest burden of epilepsy-related disabilities, further contributing to the scope of this problem, because of the need to individualize therapy, no rigid set of guidelines can be applied to determine medical intractability, however. , population-based studies have provided information about the prognosis of DRE that is helpful in making treatment decisions. Resective surgical therapy for

epilepsy has the potential to eliminate seizures in many patients with location-related DRE. In surgical evaluation for patients with partial epilepsy, MRI performed using an epilepsy protocol will generally identify a lesion amenable to surgical resection.

Keywords: Epilepsy, medicines, refractory, convulsion.

1 INTRODUÇÃO

Os pacientes com epilepsia cujas convulsões não respondem com sucesso à terapia medicamentosa anticonvulsivante são considerados como tendo epilepsia resistente a drogas (DRE). Essa condição também é chamada de epilepsia intratável, medicamente refratária ou farmacorresistente. Cerca de 20 a 40 por cento dos pacientes com epilepsia (cerca de 400.000 pessoas que vivem nos Estados Unidos) são propensos a ter epilepsia refratária. O custo anual para pacientes com epilepsia nos Estados Unidos é estimado em aproximadamente 12,5 bilhões de dólares (com base em uma pesquisa de 1995); A DRE contribui com uma parte substancial desse custo. As pessoas com DRE têm a maior carga de incapacidades relacionadas à epilepsia, contribuindo ainda mais para o alcance desse problema, devido à necessidade de individualizar a terapia, nenhum conjunto rígido de diretrizes pode ser aplicado para determinar a intratabilidade médica, no entanto, estudos de base populacional forneceram informações sobre o prognóstico do toque retal que são úteis na tomada de decisões de tratamento. A terapia cirúrgica ressectiva para epilepsia tem o potencial de eliminar convulsões em muitos pacientes com toque retal relacionado à localização¹.

Uma força-tarefa da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) recomendou a substituição do termo "intratável" por "resistente a drogas" (DRE) e propôs que "resistente a drogas" seja definido como o fracasso de ensaios adequados de duas drogas toleradas, apropriadamente medicamentos anticonvulsivantes escolhidos e administrados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar a liberdade das convulsões. Tradicionalmente, a falha terapêutica de três medicamentos anticonvulsivantes definiu intratabilidade (resistência a medicamentos). Com muitos medicamentos anticonvulsivantes mais recentes disponíveis desde a década de 1990, era de se esperar que mais, em vez de menos, fossem recomendados antes de determinar a resistência aos medicamentos. No entanto, várias séries de casos prospectivos mostraram que uma alta probabilidade de resistência a medicamentos pode ser identificada após dois ensaios sem sucesso, pois a cada falha de medicação anticonvulsivante, a probabilidade de sucesso do tratamento com outras drogas diminui. Como exemplo, em um estudo, 1.098 pacientes adolescentes e adultos com diagnóstico de epilepsia foram iniciados de

novo em tratamento com medicação anticonvulsivante e acompanhados por até 25 anos (mediana de 7,5 anos). Com o primeiro teste de medicação anticonvulsivante, 49% ficaram livres de convulsões. Um segundo teste de medicação produziu remissão em 13% adicionais, enquanto apenas 4% ficaram livres de convulsões em um terceiro regime de medicação. Nesta coorte, esses padrões de resposta à medicação anticonvulsivante persistiram em grande parte ao longo do tempo¹.

Aproximadamente um terço dos pacientes que atendem a essa definição de toque retal atingem períodos prolongados (12 meses ou mais) de remissão das convulsões. No entanto, o risco de recaída de convulsões nesses indivíduos permanece alto, superior a 70% em uma série. A frequência e gravidade das convulsões são menos comumente incluídas em uma definição de toque retal, estes podem variar entre indivíduos com toque retal e são considerações importantes ao pesar as opções de tratamento. Da mesma forma, é importante entender o impacto das convulsões no contexto da vida do indivíduo, trabalho e outras circunstâncias psicossociais, mesmo convulsões infrequentes podem ter um grande impacto. Menos frequentemente considerado, mas também importante, é a carga de efeitos adversos dos medicamentos anticonvulsivantes que um paciente experimenta. Se as convulsões puderem ser controladas apenas com doses de medicamentos que produzam efeitos colaterais incapacitantes, pode ser razoável considerar que essa pessoa tenha DRE².

Vários estudos prospectivos tentaram identificar fatores que predizem o risco de toque retal. Esses estudos variaram um pouco em sua amostragem (baseada na população versus base hospitalar) e se incluíram crianças, adultos ou ambos, nenhum fator único foi encontrado para ser exclusivamente útil para fazer previsões precisas. Uma combinação de dois ou mais desses fatores pode ajudar a definir aqueles que provavelmente não responderão ao tratamento médico. A resposta ao primeiro teste de medicação anticonvulsivante é o fator preditivo mais importante e consistentemente citado entre estudos populacionais e hospitalares e em populações adultas e pediátricas. Embora mais da metade dos pacientes responda ao primeiro medicamento anticonvulsivante prescrito, menos de 20% provavelmente responderão a testes de drogas subsequentes. A falha da medicação anticonvulsivante devido à falta de eficácia é um preditor mais forte de DRE do que a falha devido à intolerância ou efeitos colaterais. Com cada número de tentativas falhadas de medicamentos anticonvulsivantes, o risco de toque retal aumenta. Uma análise descobriu que uma ocorrência de convulsão desde a consulta clínica anterior ou uma mudança no regime de medicação anticonvulsivante na consulta clínica anterior foram fatores importantes para predizer o toque retal. Um número elevado de convulsões antes do diagnóstico e tratamento é outro fator de risco consistentemente identificado para o toque retal^{1,2}.

A etiologia subjacente e a classificação das crises também são importantes. Síndromes genéticas ou hereditárias, tanto para epilepsia generalizada quanto para epilepsia relacionada à localização, têm um prognóstico melhor do que a epilepsia sintomática/criptogênica em populações pediátricas e adultas. Certas síndromes de epilepsia pediátrica são quase invariavelmente resistentes aos medicamentos. Estes incluem encefalopatia epiléptica e do desenvolvimento infantil precoce, síndrome de Lennox-Gastaut e encefalite de Rasmussen, entre outros. A epilepsia relacionada à localização é responsável por mais da metade dos casos de toque retal em crianças. Entre as epilepsias relacionadas à localização, aquelas associadas a lesões vasculares podem ser mais responsivas ao tratamento do que aquelas com esclerose mesial temporal (EMT), disgenesia cortical ou patologia dupla, indivíduos com MTS têm algumas das maiores taxas de DRE, 40 a 80 por cento^{2,3}. Outros achados mais variavelmente associados ao risco de toque retal incluem apresentação com estado de mal epiléptico, maior duração da epilepsia, história familiar de epilepsia, história de convulsões febris, achados anormais de eletroencefalografia (EEG) e uso prévio de drogas recreativas. Um exame neurológico anormal e/ou atraso no desenvolvimento também são identificados como fatores de risco para toque retal em alguns estudos. Alguns estudos, mas não todos, sugerem que a idade na apresentação pode ser um fator no desenvolvimento do toque retal. Alguns estudos pediátricos descobriram que o início das crises na infância ou adolescência parece estar mais associado ao toque retal do que crises com início entre as idades de 5 e 10 anos. O início no período neonatal foi associado ao toque retal em pelo menos uma série. Os indivíduos que desenvolvem epilepsia mais tarde na vida (>65 anos) parecem ser menos propensos a desenvolver DRE do que adultos mais jovens. O risco variável de toque retal por faixa etária provavelmente está relacionado à patogênese subjacente da epilepsia, que também varia de acordo com a idade³.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o tratamento da epilepsia refratária ao uso de medicamentos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de

inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Epilepsy; Medicines; Refractory; Convulsion. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 10 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2000 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o tratamento da epilepsia refratária ao uso de medicamentos.

3 DESENVOLVIMENTO

É incerto por que as convulsões são ou se tornam medicamente resistentes em qualquer indivíduo. Os mecanismos podem variar de acordo com a doença subjacente, tipo de epilepsia e medicamentos anticonvulsivantes usados para o tratamento. A intratabilidade médica pode ser uma característica da epilepsia no momento da apresentação ou pode evoluir com o tempo. Estudos prospectivos com seguimento de longa duração sugerem que 70 a 80 por cento dos pacientes mantêm seu status de intratável versus em remissão. Isso significa que uma minoria de pacientes com aparente epilepsia resistente a medicamentos (ERD) são posteriormente capazes de atingir a remissão e também que alguns pacientes cujas convulsões são inicialmente controladas irão recair mais tarde. Neste último grupo, o controle médico pode ser recuperado com testes de drogas subsequentes em alguns pacientes, enquanto em outros, a intratabilidade médica persiste. Esses diferentes cursos clínicos podem representar diferentes mecanismos de intratabilidade ou farmacoresistência médica. Um atraso no desenvolvimento de intratabilidade é mais frequentemente descrito com o início da epilepsia na infância, particularmente com epilepsia associada à esclerose mesial temporal (EMT). As evidências acumuladas sugerem que, em alguns indivíduos, o MTS é uma condição progressiva. Estudos

patológicos demonstram um processo evolutivo envolvendo proliferação glial e brotamento dendrítico com reorganização sináptica. Estudos longitudinais de neuroimagem também suportam um processo progressivo. Alterações nos circuitos neurais podem levar a uma rede epiléptica que se torna resistente a drogas ao longo do tempo⁴.

Os indivíduos com epilepsia resistente a medicamentos (ERD) têm uma taxa de mortalidade aumentada, estimada em 1,37 por 100 pessoas-ano. A taxa de mortalidade padronizada para pacientes com convulsões recorrentes é de 4,69. Desde que sobrevivam à causa subjacente de suas convulsões, os indivíduos que se tornam livres de convulsões não parecem ter aumento da mortalidade. Algumas mortes estão relacionadas à causa básica da epilepsia (por exemplo, neoplasia cerebral, doença neurodegenerativa); outras mortes estão diretamente relacionadas a convulsões, como as que ocorrem no contexto do estado de mal epiléptico e em acidentes relacionados a convulsões. A morte súbita inexplicada em pacientes com epilepsia (SUDEP) é 40 vezes mais provável entre os pacientes que continuam a ter convulsões do que naqueles que não têm crises. As lesões não fatais também são comuns em pessoas com DRE. Estes incluem traumatismo craniano, queimaduras e fraturas, entre outros; a maioria está relacionada com convulsões. O toque retal também está associado à incapacidade e à diminuição da qualidade de vida. A maioria dos pacientes com DRE não pode dirigir. Em uma pesquisa de base comunitária de pessoas com epilepsia, aqueles com auto-relato de controle incompleto das crises eram mais propensos a expressar preocupações sobre os sentimentos de medo, sua qualidade de vida, trabalho, efeitos adversos da terapia e o estigma associado à sua condição, mesmo quando suas convulsões eram relativamente infrequentes. Essas complicações do toque retal resultam dos efeitos combinados de convulsões recorrentes, toxicidade de medicação anticonvulsivante, depressão comórbida, bem como fatores psicossociais, como dependência excessiva^{3,4}.

Quando as convulsões de um paciente parecem não responder à terapia medicamentosa anticonvulsivante, o médico deve reconsiderar a classificação das convulsões e a adequação dos regimes de medicação anticonvulsiva que foram empregados. Os médicos também devem reconsiderar o diagnóstico de epilepsia. O diagnóstico errado é comum; em uma série, até 26 por cento dos indivíduos considerados como tendo epilepsia resistente a medicamentos (EDR) foram diagnosticados incorretamente na maioria das vezes como resultado de uma história incompleta e/ou interpretação errônea de EEG. É importante diferenciar o DRE verdadeiro versus aparente. Um diagnóstico incorreto da classificação das crises pode levar a uma escolha incorreta do medicamento, não é incomum que síndromes de epilepsia generalizada idiopática não sejam reconhecidas e tratadas inadequadamente com medicamentos anticonvulsivantes que

são mais apropriados para epilepsia relacionada à localização. Em alguns casos, um medicamento anticonvulsivante de espectro estreito pode piorar a frequência de convulsões em indivíduos com epilepsia generalizada. Um exemplo é quando a carbamazepina é prescrita para epilepsia mioclônica juvenil. A dosagem inadequada ou frequência de dosagem de medicação anticonvulsiva levou a aparente intratabilidade, por outro lado, as convulsões também podem ocorrer com a toxicidade da medicação anticonvulsivante. Isso foi descrito em casos raros em associação com fenitoína, carbamazepina, tiagabina e valproato. A adesão à medicação anticonvulsivante é frequentemente imperfeita. Em uma série de casos, 71 por cento dos pacientes relataram pelo menos omissões ocasionais de dose e 45 por cento relataram uma convulsão após uma dose esquecida^{2,3,4}.

A crise não epilética psicogênica (CNEP) pode imitar crises epiléticas. Em contraste com as crises epiléticas, a CNEP não está associada à disfunção fisiológica do sistema nervoso central, mas é determinada psicogenicamente. A CNEP geralmente não responde à terapia medicamentosa anticonvulsivante. Embora não sem limitações, o monitoramento por vídeo-EEG é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de CNEP. Entre os pacientes encaminhados para unidades de monitoramento de epilepsia por aparente toque retal, 25 a 40 por cento são diagnosticados com CNEP. Além da CNEP, outros eventos paroxístmicos não epiléticos, especialmente síncope, mas também alguns distúrbios do sono e do movimento, podem ser confundidos com epilepsia⁵.

Os pacientes com epilepsia resistente a drogas (EDR) devem fazer mais testes para confirmar o diagnóstico de epilepsia e também para definir melhor a síndrome epilética e a classificação subjacente, a fim de melhor direcionar o tratamento. Na maioria dos casos, a avaliação do toque retal incluirá monitoramento por vídeo-EEG e ressonância magnética (RM). O monitoramento de vídeo-EEG de pacientes internados combina gravação de vídeo e EEG de eventos clínicos. Este teste é usado principalmente para determinar se a epilepsia é a causa de eventos semelhantes a convulsões recorrentes. Em algumas séries, mais de 25% dos indivíduos encaminhados para monitoramento de epilepsia refratária apresentam eventos não epiléticos, geralmente crises não epiléticas psicogênicas. O monitoramento de EEG também pode auxiliar na classificação de crises e é usado para avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia. No momento em que um paciente é considerado como tendo DRE, um estudo de ressonância magnética geralmente terá sido realizado. Em muitos casos, isso deve ser repetido, principalmente se o estudo original não for revelador^{4,5}.

Em alguns casos, a ressonância magnética de acompanhamento revela uma etiologia para epilepsia (como neoplasia cerebral, encefalite autoimune) que não foi observada no estudo

inicial e requer terapias específicas além de medicamentos anticonvulsivantes. A sensibilidade da ressonância magnética para uma causa subjacente de epilepsia (a chamada epilepsia lesional) pode ser substancialmente melhorada usando um protocolo de epilepsia; estes não são usados rotineiramente fora dos centros de epilepsia subespecializados. Nem todos os achados de RM são relevantes; achados isolados de atrofia difusa, focos pontuais de anormalidades do sinal T2 na substância branca e outros achados inespecíficos não são conhecidos como epileptogênicos. Os achados da RM devem ser correlacionados com a semiologia das convulsões do paciente e os achados do EEG; algumas lesões potencialmente epileptogênicas podem ser incidentais. Na ausência de uma lesão causadora na ressonância magnética, um foco epileptogênico às vezes pode ser definido em pacientes com epilepsia relacionada à localização usando técnicas avançadas de neuroimagem, incluindo tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e imagem de fonte magnética MSI), a escolha do estudo muitas vezes depende da disponibilidade e experiência em um determinado centro. Em alguns pacientes, pode ser útil que eles registrem cuidadosamente as convulsões, juntamente com outras informações relevantes, incluindo mudanças na dieta, tempo de ingestão de medicamentos tanto para anticonvulsivantes quanto para outras drogas, quantidade e qualidade do sono e alterações do ciclo menstrual . Isso pode servir para melhorar a adesão e também pode ajudar na identificação de precipitantes, como alterações hormonais associadas ao ciclo menstrual⁶.

A cirurgia de epilepsia ressectiva é o tratamento de escolha para epilepsia parcial lesional medicamente resistente, pois tem a chance mais provável de produzir remissão. Outros ensaios de medicação anticonvulsivante, estimulação do nervo vago, estimulação cerebral profunda, estimulação cortical responsiva e a dieta cetogênica podem reduzir a frequência de convulsões e melhorar a qualidade de vida, mas são mais propensos a ser opções de tratamento paliativo, em vez de curativo. Os ensaios adicionais de medicamentos anticonvulsivantes em monoterapia ou politerapia podem ser benéficos em indivíduos com epilepsia, especialmente se houver suspeita de que ensaios anteriores de medicamentos anticonvulsivantes não funcionaram devido a efeitos adversos ou não adesão. É importante revisar os ensaios de tratamento anteriores com o paciente para avaliar se a dose ou a frequência da dosagem foi adequada. A adequação de ensaios anteriores de medicamentos anticonvulsivantes ao tipo de convulsão do indivíduo também deve ser avaliada especificamente, assim como a adesão e quaisquer potenciais barreiras à adesão. Os ensaios de medicamentos sequenciais têm uma pequena probabilidade de induzir remissão em pacientes que já falharam em dois ou mais regimes de medicação anticonvulsivante. Essa abordagem pode produzir taxas de remissão

estimadas em 4 a 6 por cento ao ano, ou uma taxa cumulativa de 14 a 20 por cento. Entre aqueles que não ficam livres de crises, é possível uma redução substancial na frequência das crises; em diferentes séries, 21 a 70 por cento dos pacientes atingem uma redução de 50 por cento ou mais na frequência de crises, a redução na gravidade das convulsões também pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, estudos com acompanhamento de longo prazo constatam que o benefício de sucessivos testes de drogas não é sustentado em um quarto ou mais^{5,6}.

A escolha de um medicamento anticonvulsivante com um mecanismo de ação diferente daquele anteriormente não eficaz pode maximizar o benefício de testes medicamentosos subsequentes, alguns sugerem que combinações de drogas que empregam medicamentos anticonvulsivantes com diferentes mecanismos de ação também podem ser frutíferas, embora nenhuma dessas abordagens tenha sido sistematicamente avaliada. Uma análise de 70 ensaios clínicos randomizados de medicamentos anticonvulsivantes administrados como terapia complementar em pacientes com epilepsia parcial refratária descobriu que as diferenças de eficácia eram de magnitude muito pequena para permitir conclusões sobre qual medicamento anticonvulsivante é mais eficaz nesse cenário⁶.

A cirurgia de epilepsia deve ser considerada em pacientes apropriados com epilepsia resistente a medicamentos (DRE) quando as convulsões são suficientemente frequentes ou graves para aumentar significativamente o risco de mortalidade ou prejudicar a qualidade de vida do paciente. Essas considerações são necessariamente individualizadas, mas em geral incluem aquelas convulsões que prejudicam a consciência, causam lesões e ocorrem com frequência suficiente para serem incapacitantes. Não há contra-indicações para a cirurgia de epilepsia. Assim, todos os pacientes com epilepsia resistente a medicamentos devem ser avaliados quanto à possibilidade de serem candidatos à cirurgia logo após a falha da primeira medicação anticonvulsivante. A cirurgia de epilepsia ressectiva tem a eficácia mais bem estabelecida para indivíduos com epilepsia do lobo temporal lesional, pacientes com anormalidades concordantes em um lobo temporal na ressonância magnética e EEG têm uma taxa de remissão de convulsões de até 90 por cento. Os pacientes com epilepsia do lobo temporal não lesional também apresentam alta taxa de remissão com terapia cirúrgica. A epilepsia focal neocortical também responde à cirurgia ressectiva, assim como na epilepsia do lobo temporal mesial, as taxas de remissão das crises são mais altas em pacientes com lesões de RM que estão de acordo com o foco anatômico da atividade convulsiva no EEG. No entanto, a localização usando SPECT, PET e/ou MSI também pode definir um foco de convulsão que, quando removido cirurgicamente, leva a taxas de remissão de convulsões que excedem 50%. Se

as avaliações não invasivas (incluindo EEG, RM, magnetoencefalografia [MEG] e PET scans) forem discordantes em relação à localização de um gerador de convulsão, o monitoramento invasivo com eletrodos intracranianos é frequentemente realizado para determinar se um paciente é candidato à ressecção cirúrgica. O monitoramento invasivo é útil para localizar o foco epileptogênico, para avaliar se o tecido cortical pode ser ressecado. Os eletrodos estéreo-EEG são cada vez mais usados para monitoramento intracraniano para determinar se um paciente é candidato à cirurgia. Outros tratamentos cirúrgicos (ressecções lobares e multilobares, hemisferectomia, calosotomia do corpo, múltiplas transecções subpiaais) são algumas vezes empregados para tratamento paliativo em crianças e, às vezes, em adultos com síndromes catastróficas de epilepsia, a cirurgia de epilepsia parece ser subutilizada em pacientes com epilepsia não controlada⁷.

A neuromodulação deve ser considerada se um paciente tiver mais de um foco para sua epilepsia e, como tal, não for considerado candidato à cirurgia de epilepsia ressectiva focal. A estimulação do nervo vago (VNS) é aprovada para tratamento adjuvante (para medicamentos anticonvulsivantes) de convulsões focais resistentes a medicamentos em adultos e crianças com mais de 12 anos de idade. Aproximadamente 30 a 40 por cento dos pacientes atingem uma redução superior a 50 por cento na frequência de convulsões, um benefício que se mantém ao longo do tempo. Em uma revisão sistemática de 2022 e meta-análise de cinco estudos observacionais para VNS com um acompanhamento médio de 1,3 anos, a diminuição média combinada na frequência de convulsões foi de 34,7% (IC 95% -5,1 a 74,5%). VNS é uma opção de tratamento válida para pacientes com toque retal bem documentado, que se opõem à cirurgia intracraniana, ou que não são candidatos à cirurgia intracraniana, ou cujas convulsões não foram substancialmente melhoradas por cirurgia de epilepsia intracraniana prévia. A cirurgia ressectiva para candidatos apropriados é preferível à VNS devido ao potencial substancialmente maior de remissão completa das convulsões^{6,7}.

A estimulação cortical responsiva é uma opção de tratamento válida para pacientes com epilepsia focal refratária e foco convulsivo bem delineado. Embora a cirurgia ressectiva ainda seja preferida nesses pacientes porque oferece um potencial substancialmente maior para a remissão completa das crises, a estimulação cortical pode ser útil quando a cirurgia ressectiva não é possível, como um foco de epilepsia em uma área do córtex eloquente ou indivíduos com múltiplos focos de convulsão. Os pacientes com mais de um foco convulsivo ou epilepsia originada do córtex eloquente podem ser candidatos particularmente bons para este dispositivo. Os dispositivos de estimulação cortical responsivos empregam uma unidade de estimulação cortical de circuito fechado acoplada a um sistema de detecção de convulsão. Estudos abertos

descobriram que este tratamento pode estar associado a uma redução substancial no número, intensidade e duração das crises em pacientes com crises de início focal⁷.

Os paradigmas de estimulação cerebral profunda subcortical têm como alvo os núcleos talâmicos anterior e centromediano, o núcleo subtalâmico, o caudado, o hipocampo e o cerebelo. Estudos abertos de curto prazo e pequenos estudos simulados descobriram que a estimulação nesses locais reduz a frequência de convulsões em 50% ou mais em alguns pacientes, embora não por quantidades estatisticamente ou clinicamente significativas com acompanhamento de curto prazo. Em um ensaio clínico randomizado de estimulação cerebral profunda no núcleo anterior do tálamo (ensaio SANTE) em 110 pacientes com DRE, a terapia de estimulação foi associada a uma redução de 29% na frequência de convulsões em comparação com a estimulação simulada em três meses; 54 por cento dos pacientes tiveram uma redução de convulsões de pelo menos 50 por cento em dois anos na fase não cega. As convulsões parciais complexas e "mais graves" foram mais significativamente reduzidas pela estimulação. Os participantes do grupo estimulado eram mais propensos a relatar depressão (15 versus 2%) e problemas de memória (13 versus 2%) como efeitos adversos. Houve cinco hemorragias assintomáticas (5%) e 14 infecções no local do implante (13%). Em um estudo de acompanhamento de longo prazo do mesmo estudo, a taxa de resposta foi de 68% em cinco anos em 59 pacientes contínuos com informações completas do diário de convulsões. As medidas de gravidade das convulsões e qualidade de vida também melhoraram ao longo do tempo. Não houve eventos adversos imprevistos com seguimento prolongado, e as taxas de depressão, suicídio e SUDEP foram comparáveis às taxas esperadas na população geral de epilepsia refratária. O dispositivo foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA em 2018 como terapia adjuvante para adultos com convulsões de início parcial refratários a três ou mais medicamentos anticonvulsivantes. Foi aprovado anteriormente para epilepsia refratária em outros lugares, inclusive na Europa, Canadá e Austrália⁸.

A estimulação magnética transcraniana de baixa frequência também reduz a excitabilidade cortical, ensaios não controlados e relatos de casos sugeriram que isso pode reduzir a frequência de convulsões. No entanto, pequenos ensaios controlados tiveram resultados mistos. A estimulação do nervo trigêmeo de baixa frequência (120 Hz) aplicada externamente pode reduzir as convulsões em pacientes com epilepsia de início focal resistente a drogas. Esta abordagem foi investigada em um estudo randomizado, duplo-cego em 50 pacientes com duas ou mais crises parciais por mês. Durante um período de tratamento de 18 semanas, a estimulação externa do nervo trigêmeo foi associada a uma maior taxa de resposta (> 50% de redução na frequência de convulsões) em comparação com a estimulação de controle

ativo (30 versus 21%). A estimulação externa do nervo trigêmeo também foi associada a melhorias no humor, conforme medido pelo inventário de depressão de Beck. O dispositivo foi aprovado para uso na União Europeia e ainda está sendo investigado nos Estados Unidos. A terapia dietética cetogênica (alto teor de gordura, baixo teor de carboidratos) é um tratamento eficaz para todos os pacientes com epilepsia, independentemente da idade ou do tipo de convulsão. Uma redução de mais de 50 por cento das convulsões ocorre em 38 a 60 por cento dos pacientes. As mulheres com epilepsia catamenial podem se beneficiar de intervenções específicas para diminuir a frequência de convulsões. Vários ensaios randomizados demonstraram eficácia modesta de uma preparação padronizada de óleo de canabidiol em grupos específicos de pacientes (por exemplo, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut). Além da síndrome de Dravet e da síndrome de Lennox-Gastaut, dados de alta qualidade em humanos são limitados. Em 2018, um consórcio de 25 centros de epilepsia dos Estados Unidos relatou resultados de um programa de acesso expandido fornecendo canabidiol adjuvante a 607 crianças e adultos com epilepsias resistentes ao tratamento. A redução média das convulsões em 12 e 96 semanas foi de aproximadamente 50%. A taxa de retirada foi de 24%, principalmente devido à falta de eficácia e eventos adversos, sendo os mais comuns diarreia e sonolência. Apesar dos dados limitados de segurança e eficácia, o uso de maconha é comum em pacientes com epilepsia crônica. Em uma pesquisa telefônica com 136 adultos com epilepsia acompanhados em uma clínica de epilepsia de atendimento terciário no Canadá, 21% dos pacientes relataram uso ativo de maconha; destes, dois terços acreditavam que a maconha melhorava a gravidade das crises. Em uma análise multivariada, preditores significativos de uso de maconha incluíram frequência de convulsões (≥ 1 convulsão por mês), maior duração da doença e uso de outras drogas ilícitas⁹.

4 DISCUSSÃO

As definições não padronizadas, bem como diagnósticos errôneos, faz com que a incidência e prevalência de epilepsia resistente a medicamentos (DRE) são um tanto incertas. Em uma revisão sistemática de 35 estudos observacionais que incluíram mais de 13.000 pacientes com epilepsia e 3.900 pacientes com toque retal, a prevalência combinada de toque retal foi de 30% e a proporção de incidência combinada foi de 15%. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2021, que incluiu 103 estudos observacionais, descobriu que a incidência cumulativa de toque retal entre pessoas com epilepsia foi de 15% em estudos adultos e mistos e 25% em estudos pediátricos. A prevalência de toque retal entre pacientes com diagnóstico de epilepsia em estudos populacionais e comunitários foi de aproximadamente 14%

e em estudos clínicos foi de aproximadamente 36%, houve um alto nível de heterogeneidade e risco de viés entre os estudos incluídos^{8,9}.

Estudos em modelos animais e pacientes comparando epilepsia do lobo temporal resistente a drogas e sensível a drogas descobriram que a primeira está associada à expressão alterada de transportadores de múltiplas drogas, expressão alterada de alvos de medicamentos anticonvulsivantes, bem como alterações morfológicas no hipocampo, distinguir qual desses achados é a causa versus o efeito da epilepsia intratável e se eles têm relevância clínica em humanos são assuntos de investigações em andamento. Como exemplo, algumas evidências apóiam uma associação entre DRE e o gene *ABCB1*, que codifica uma glicoproteína-p transportadora dependente de adenosina trifosfato (ATP) que bombeia compostos xenobióticos das células; a superexpressão do transportador pode reduzir a resposta aos medicamentos anticonvulsivantes. Uma revisão sistemática relatou que seis dos nove estudos encontraram uma associação significativa de polimorfismos *ABCB1* com DRE. Uma hipótese alternativa é que a superexpressão desses transportadores de múltiplas drogas é induzida por convulsões recorrentes, potencialmente fornecendo um impulso para o tratamento agressivo precoce das convulsões. Outras alterações, adquiridas ou hereditárias, de absorção de medicamentos anticonvulsivantes, metabolismo, ligação ao receptor e permeabilidade da barreira hematoencefálica também são causas potenciais de farmacorresistência¹⁰.

Em um ensaio clínico controlado, 191 adultos com epilepsia focal medicamente intratável foram aleatoriamente designados para simulação ou estimulação ativa em resposta à detecção de convulsões. Após 12 semanas de terapia, a redução na frequência de convulsões foi maior no ativo em comparação com o braço de tratamento simulado (37,9 versus 17,3 por cento), mas a proporção de pacientes que atingiram ≥ 50 por cento de redução na frequência de convulsões foi semelhante (29 versus 27 por cento; OR 1,1, 95% CI 0,6-2,1). Ambos os tratamentos ativos e simulados foram associados a melhorias modestas na qualidade de vida; nem o humor nem a cognição foram impactados negativamente. O implante de eletrodo foi associado a hemorragia intracraniana em nove pacientes (5 por cento), classificado como grave em sete, mas sem sequelas neurológicas permanentes. Com base nesses resultados, a Food and Drug Administration dos EUA aprovou o dispositivo em 2013 para uso em pacientes com DRE. Semelhante ao VNS, a estimulação cortical responsiva parece ter sustentado, ou mesmo melhorando, os efeitos anticonvulsivantes ao longo do tempo. Além disso, há evidências indiretas de que a estimulação cortical responsiva pode reduzir o risco de morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP) entre pacientes com epilepsia resistente ao tratamento^{8,9,10}.

Vários pequenos ensaios controlados, bem como outros estudos abertos, descobriram que a estimulação do hipocampo parece reduzir a frequência de convulsões em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, mas são necessários mais dados para estabelecer a segurança e eficácia deste método. Um novo tipo de estimulação cortical está sendo avaliado usando estimulação subliminar crônica. Os primeiros resultados têm sido promissores, um julgamento maior está em andamento¹⁰.

5 CONCLUSÃO

Estima-se que entre 20 a 40 por cento dos pacientes com epilepsia não terão controle completo das convulsões apenas com terapia anticonvulsivante. Estudos prospectivos indicam que a maioria dos pacientes com epilepsia resistente a medicamentos (ERD) pode ser identificada no início de sua apresentação, após o fracasso de dois ensaios de medicação anticonvulsivante. Os preditores de toque retal incluem a falta de eficácia de um primeiro teste de medicação anticonvulsivante, um alto número de convulsões antes do tratamento e uma síndrome de epilepsia sintomática/criptogênica em vez de idiopática. Os indivíduos com DRE têm um risco aumentado de mortalidade, bem como outras deficiências, incluindo baixo desempenho acadêmico, desemprego e outras restrições de estilo de vida. Isso fornece um impulso para o tratamento agressivo.

Os pacientes com toque retal devem passar por avaliação (geralmente monitoração por vídeo-EEG) para confirmar o diagnóstico de epilepsia; até 20 por cento dos pacientes com aparente toque retal terão um distúrbio paroxístico não epilético, geralmente crises não epiléticas psicogênicas. O monitoramento de EEG também pode auxiliar na classificação de crises; os achados devem ser correlacionados com a história clínica. Os pacientes com toque retal relacionado à localização devem fazer um estudo de ressonância magnética para identificar uma possível lesão cirúrgica. A sensibilidade da RM pode ser aumentada pelo uso de um protocolo de RM para epilepsia. Outros estudos de neuroimagem.

A avaliação cirúrgica para pacientes com epilepsia parcial ou relacionada à localização, a ressonância magnética realizada usando um protocolo de epilepsia geralmente identificará uma lesão (por exemplo, esclerose mesial temporal, displasia cortical) passível de ressecção cirúrgica. A melhor eficácia para a cirurgia é alcançada em indivíduos com localização concordante de anormalidades na RM e no EEG. Para pacientes sem lesão de RM, uma lesão de RM discordante com os achados do EEG ou com patologia dupla, estudos adicionais de neuroimagem podem ajudar a identificar um foco epilético que pode responder à terapia cirúrgica. Para pacientes nos quais a cirurgia de epilepsia não é uma opção ou cujas convulsões

persistem após a cirurgia, sugerimos ensaios de tratamento com outros medicamentos anticonvulsivantes apropriados para sua síndrome epilética e/ou estimulação do nervo vago ou estimulação cortical responsiva. Embora a chance de remissão de convulsões com esses tratamentos não seja alta, reduções na frequência de convulsões e melhora na qualidade de vida são possíveis na maioria.

REFERÊNCIAS

1. Begley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia* 2000; 41:342.
2. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069.
4. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340:1565.
5. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47:431.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314.
7. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57:2259.
8. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56:1445.
9. Dlugos DJ. The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch Neurol* 2001; 58:1543.
10. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60:186.