

Alternativas terapêuticas para a epilepsia refratária à farmacoterapia

Guilherme Junio Silva¹, Élcio da Silveira Machado²

¹Discente de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

²Médico Neurocirurgião do Hospital Regional Antônio Dias (HRAD)

Email para contato: guilherme.junio.silva@hotmail.com

RESUMO

A epilepsia é definida como uma predisposição a crises epiléticas espontâneas. É associada a risco aumentado de mortalidade, de morbidade psiquiátrica e a problemas psicossociais. Pode ser classificada segundo sua manifestação clínica inicial em generalizada, focal ou desconhecida e segundo o estado de consciência durante a crise. Conceitua-se epilepsia refratária como a falha na farmacoterapia com no mínimo dois medicamentos adequadamente prescritos e em dose máxima. O objetivo do presente trabalho foi reconhecer as alternativas terapêuticas à epilepsia refratária à farmacoterapia. Trata-se de uma revisão da literatura nas bases de dados SCIELO, Google Scholar e PubMed com os descritores “Refractory Epilepsy, Epilepsy Surgery, Neuromodulation AND Epilepsy”. Foram selecionados estudos publicados nos últimos 10 anos. Foram analisados 30 artigos. Os tratamentos identificados foram a Estimulação do Nervo Vago (ENV), a Estimulação Cerebral (EC), as Cirurgias Ressectivas e a Calostomia. Dentre as alternativas, a ressecção cirúrgica de focos epileptogênicos se mostrou uma medida segura e eficaz para controle das crises, tendo sucesso em até 90% dos pacientes. A ENV demonstrou redução na frequência das crises e melhora na qualidade de vida significativas. O efeito da calostomia e da EC sobre as crises ainda não é bem compreendido. Entretanto, alguns estudos relataram melhora das crises em pacientes operados. A calostomia foi associada a mais efeitos adversos, como a Síndrome da Desconexão Aguda. Desse modo, a adequada seleção e a indicação de tais tratamentos podem resultar em melhoria significativa na ocorrência de crises e na qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia. Epilepsia Resistente a Medicamentos. Neurocirurgia. Neurologia.

INTRODUÇÃO

A epilepsia consiste em um dos distúrbios neurológicos crônicos mais comuns, e afeta pelo menos 50 milhões de pessoas em todo o mundo (OMS, 2019). É definida como uma predisposição a crises epiléticas espontâneas, sendo marcada pela ocorrência de duas crises não provocadas ou uma crise não provocada com alta probabilidade de recorrência ou presença de uma síndrome epilética (FISHER et al., 2017). A condição se associa a uma maior mortalidade (decorrente do risco de acidentes, traumas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, a piora na qualidade de vida e a inúmeros problemas psicossociais, como o desemprego, isolamento social, perda da carteira de habilitação e estigma social (BRASIL, 2018;

OMS, 2019; SILVA *et al.*, 2019). As crises epiléticas podem ser classificadas de acordo com a manifestação clínica inicial (focais ou generalizadas) e segundo o estado de consciência durante a crise (perda ou manutenção da consciência) (FISHER *et al.*, 2017). Segundo a etiologia, podem ser causadas por lesões corticais infecciosas, traumáticas, vasculares, inflamatórias, congênicas, doenças metabólicas e mitocondriais (SIRVEN, 2015; BRIGO, 2011; SANETO, 2017). A epilepsia refratária é definida pela manutenção das crises convulsivas, apesar do tratamento medicamentoso com no mínimo dois fármacos em dose máxima e adequados ao tipo de epilepsia, em associação. Estima-se que 30% dos pacientes com epilepsia sejam refratários, sendo assim candidatos às terapias não farmacológicas (KWAN *et al.*, 2010; WEST *et al.*, 2015; BRASIL, 2018). Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo reconhecer as alternativas terapêuticas para a epilepsia refratária à medicação.

OBJETIVOS

Reconhecer as alternativas terapêuticas para a epilepsia refratária à medicação.

METODOLOGIA DE BUSCA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura sistemática sobre as Alternativas Terapêuticas para a Epilepsia Refratária à Farmacoterapia. Foram selecionados artigos nas bases de dados SCIELO, Google Scholar e PubMed. A busca foi realizada no mês de setembro de 2019, com os descritores “Epilepsia Refratária, Cirurgia de Epilepsia, Neuromodulação AND Epilepsia”. Foram considerados estudos publicados no período de 2009-2019. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura integral dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Foram selecionados artigos publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Dos artigos pagos, foram lidos e analisados somente seus resumos. Os artigos foram analisados e discutidos entre os autores e foram estabelecidas correlações. Os trabalhos selecionados foram dispostos segundo sua autoria, título e ano de publicação (TABELA 1).

Tabela 1 – Artigos analisados na pesquisa

Autoria	Título	Ano de publicação
AMARAL, L. C. <i>et al.</i>	Tratamento cirúrgico da epilepsia refratária: análise de 34 casos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG	2014
BRIGO, F	An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures	2011
CHAN, A. Y. <i>et al.</i>	Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis.	2019
CHING, J. <i>et al.</i>	Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients.	2013
COVOLAN, L. <i>et al.</i>	Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats.	2014
DELL, K. L.; COOK, M. J.; MATURANA, M. I.	Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization.	2019
DOUGLASS, L. M.; SALPEKAR, J.	Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome.	2014
ELLIOTT, R. E. <i>et al.</i>	Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years.	2011
ENGLD, D. J.	A Modern Epilepsy Surgery Treatment Algorithm: Incorporating Traditional and Emerging Technologies.	2018
ESCUDEIRO, G. P. <i>et al.</i>	Implementing an epilepsy surgery center. Initial experience at a university hospital in Brazil.	2017
FERNANDES, M. J. da S.	Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas.	2013
FISHER, R. S. <i>et al.</i>	Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.	2017
GOONERATNE, I. K. <i>et al.</i>	Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy.	2017
HERRERA, M. L.; BURNEO, J. G.	Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas.	2018
IWASAKI, M. <i>et al.</i>	Complete remission of seizures after corpus callosotomy.	2012
KWAN, P. <i>et al.</i>	Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies	2010
MAEHARA, T.; OHNO, K.	Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable temporal lobe epilepsy	2011
MARTORELL-LLOBREGAT, C. <i>et al.</i>	The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life.	2019
MUZUMDAR, <i>et al.</i>	Mesial temporal lobe epilepsy – An overview of surgical techniques.	2016
OKANISHI, T. <i>et al.</i>	Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex.	2019
OLIVEIRA, T. V. H. F. <i>et al.</i>	The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy.	2017
OROSZ, I. <i>et al.</i>	Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children.	2019
RÉVÉSZ, D.;	Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25	2016

RYDENHAG, B; BEN-MENACHEM, E.	years of experience at a single center.	
SANETO, R. P.	Epilepsy and Mitochondrial Dysfunction: A Single Center's Experience.	2017
SILVA, B. <i>et al.</i>	Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy.	2019
SIRVEN, J. I.	Epilepsy: A Spectrum Disorder.	2015
SPRENGERS, M. <i>et al.</i>	Deep brain and cortical stimulation for epilepsy.	2017
TERRA, V. C. <i>et al.</i>	Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus.	2016
YANG, P. F. <i>et al.</i>	Neuropsychological outcomes of subtemporal selective amygdalohippocampectomy via a small craniotomy.	2016
WEST, S. <i>et al.</i>	Surgery for epilepsy.	2015

Fonte: artigos selecionados na pesquisa.

DISCUSSÃO

Foram analisados 30 artigos, sendo 27 em língua inglesa, 2 escritos em português e 1 em espanhol. Foram identificadas como alternativas terapêuticas à epilepsia refratária à medicação a estimulação do nervo vago, a estimulação cerebral profunda ou cortical, a cirurgia ressectiva e a calostomia.

A estimulação do nervo vago (ENV) é um tratamento adjuvante para redução da frequência e gravidade das convulsões em pacientes com epilepsia refratária, focal ou generalizada. No Brasil, são candidatos à ENV pacientes refratários à medicação e que não têm indicação ou recusam a cirurgia ressectiva (TERRA *et al.*, 2016). O mecanismo antiepiléptico da ENV ainda não é bem conhecido. No entanto, sabe-se que a estimulação causa uma modulação da atividade cortical através das projeções noradrenérgicas e serotoninérgicas do *locus ceruleus* e núcleos da rafe, respectivamente (TERRA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017). Os efeitos da ENV não são imediatos e o controle das crises melhora gradualmente. ELLIOTT *et al.* (2011) demonstram que 52,1% dos pacientes apresentam redução de pelo menos metade de suas crises em um ano. Outros autores identificaram redução média de crises convulsivas de 76% após 10 anos (CHING *et al.*, 2013). Em crianças, após 24 meses 43,8% eram responsáveis, de uma amostra de 347 pacientes, no estudo de OROSZ *et al.* (2014). Entretanto, foi relatado maior taxa de infecção em crianças (RÉVÉSZ, RYDENHAG e BEN-MENACHEM, 2016). A ENV está associada a uma melhoria significativa na qualidade de vida, independente da redução das crises convulsivas (MARTORELL-LLOBREGAT *et al.*, 2019; TERRA *et al.*, 2016). Os efeitos adversos são raros e tendem a diminuir com o tempo ou com a adequação do estímulo ao nervo. Dentre estes, os mais frequentes são rouquidão, tosse, disfagia, dor ou desconforto na orofaringe e dispneia (RÉVÉSZ, RYDENHAG e BEN-MENACHEM, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A estimulação de estruturas cerebrais profundas (DBS, do inglês) e corticais pode ser indicada para pacientes com epilepsia refratária que foram submetidos à ENV sem melhora significativa das crises

por pelo menos dois anos (TERRA *et al.*, 2016). Sugere-se que a estimulação dos núcleos talâmicos favoreça a inibição da atividade epileptiforme ao redor das redes epileptogênicas talamocorticais (GOONERATNE *et al.*, 2016). A estimulação do núcleo anterior do tálamo, dos núcleos talâmicos centromediais, do hipocampo, do cerebelo e da zona epileptogênica demonstrou causar diminuição na ocorrência de crises (COVOLAN *et al.*, 2014; SPRENGERS *et al.*, 2017; HERRERA, BURNEO, 2018; DELL, COOK e MATURANA; 2019). Entretanto, uma revisão da Cochrane Library trouxe que os resultados da estimulação cerebral para tratamento da epilepsia são, em sua maioria, relatados por ensaios clínicos randomizados controlados de curto prazo e, desse modo, não há evidência suficiente para concluir sobre a eficácia e segurança de tal tratamento (SPRENGERS *et al.*, 2017). Os efeitos adversos da estimulação cerebral para a epilepsia são morte, infecção, hemorragia, status epiléptico, depressão autorreferida e comprometimento subjetivo da memória (TERRA *et al.*, 2016; SPRENGERS *et al.*, 2017).

As cirurgias ressectivas têm como objetivo a ressecção completa da zona epileptogênica e podem beneficiar os pacientes com epilepsia focal refratária à medicação que possuem lesões estruturais no parênquima cerebral, como displasias, infartos, malformações arteriovenosas, tumores ou glioses (HERRERA e BURNEO, 2018; SANTOS, MACHADO e OLIVEIRA, 2014). As cirurgias incluem as lesionectomias, em que são removidas cirurgicamente a lesão e a área epileptogênica ao redor, a amigdalohipocampectomia, a ressecção multilobar e a hemisferectomia (MUZUMDAR *et al.*, 2016; ENGLD, 2018). Em adultos, a lesão estrutural causadora de epilepsia refratária mais comum é a esclerose mesial temporal e em crianças a displasia cortical é a mais prevalente (SANTOS, MACHADO e OLIVEIRA, 2014). As epilepsias que mais se beneficiam da cirurgia ressectiva são as do lobo temporal, com controle ou cessação das crises em 70% a 90% dos lobectomizados (FERNANDES, 2013; MAEHARA, 2011). Na metanálise da Cochrane Library (WEST *et al.*, 2015) foi constatado que 65% dos pacientes submetidos à cirurgia tinham um bom resultado, definido como livre de crises epilépticas. Foi relatado, ainda, que os pacientes submetidos à cirurgia possuem uma probabilidade 15 vezes maior de ficarem sem crises, comparado ao tratamento clínico exclusivo. Os autores identificaram fatores que se associam a um melhor resultado cirúrgico: lesão bem definida na ressonância magnética e concordante com as manifestações clínicas e com os achados no eletroencefalograma do paciente, remoção cirúrgica completa da lesão e histórico de convulsões febris em crianças (associadas à esclerose mesial temporal). Lesões difusas não foram associadas a bons resultados cirúrgicos. As cirurgias ressectivas para o tratamento da epilepsia são consideradas seguras, com baixa ocorrência de complicações operatórias agudas, como hemorragias, hidrocefalia e infecções (SANTOS, MACHADO e OLIVEIRA, 2014). Dentre as complicações pós-operatórias, podem

ser observados déficits motores, alterações do campo visual, desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos e alterações de memória (AMARAL *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2016; ESCUDEIRO *et al.*, 2017).

A secção cirúrgica do corpo caloso, calostomia, pode ser indicada para o tratamento de epilepsias generalizadas severas sem resposta ao tratamento clínico e não passíveis de ressecção focal. Ao contrário das cirurgias ressectivas, os resultados encontrados na calostomia para o tratamento das crises ainda são pouco compreendidos. Em uma revisão de CHAN *et al.* (2018), foi observado remissão total das crises em 18% dos pacientes submetidos à calostomia. IWASAKI *et al.* (2012) relataram que 30% da sua amostra submetida à calostomia alcançaram a liberdade convulsiva. Já na amostra de OKANISHI *et al.* (2019), aproximadamente 42% dos pacientes alcançaram a remissão das convulsões após a cirurgia e 28% continuaram apresentando crises, porém efetivamente tratadas clinicamente. Complicações da calostomia não são incomuns, sendo a mais prevalente a Síndrome da Desconexão Aguda (SCA), entretanto, esta geralmente desaparece em 2 a 3 semanas. Também foram relatados aumento de crises focais, também geralmente transitório (DOUGLASS e SALPEKAR; 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia refratária à farmacoterapia pode trazer impactos negativos significativos aos acometidos. A cirurgia ressectiva se mostrou alternativa segura e eficaz para o controle das crises. A ENV também se associou a bons resultados. Em relação à calostomia e à EC, estudos abordando uma amostra maior e com um acompanhamento pós-operatório mais longo ainda são necessários para o reconhecimento da eficácia e segurança de tais tratamentos.

REFERÊNCIAS

AMARAL, L. C. *et al.* Tratamento cirúrgico da epilepsia refratária: análise de 34 casos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, v.33, n.2, p.112-114, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta n. 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 de junho de 2018, Seção 1, p.45.

BRIGO, F. An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. **Epilepsy and Behavior**, v.21, n.3, p.219-222, july. 2011.

CHAN, A. Y. *et al.* Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. **Journal of Neurosurgery**, v.130, n.4, p.1193-1202, oct. 2019.

CHING, J. *et al.* Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. **British Journal of Neurosurgery**, v.27, n. 2, p.228-234, 2013.

COVOLAN, L. *et al.* Effects of anterior thalamic nucleus deep brain stimulation in chronic epileptic rats. **Plos One**, v.9, n.6, jun. 2014.

DELL, K. L.; COOK, M. J.; MATURANA, M. I. Deep Brain Stimulation for Epilepsy: Biomarkers for Optimization. **Current Treatment Options in Neurology**, v.21, n.10, oct. 2019.

DOUGLASS, L. M.; SALPEKAR, J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. **Epilepsia**, v.55, n.54, p.21-28, sept. 2014.

ELLIOTT, R. E. *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. **Epilepsy and Behavior**, v.20, n.3, p.478-483, mar. 2011.

ENGLOD, D. J. A Modern Epilepsy Surgery Treatment Algorithm: Incorporating Traditional and Emerging Technologies. **Epilepsy and Behavior**, v.80, p.68-74, mar. 2018.

ESCUDEIRO, G. P. *et al.* Implementing an epilepsy surgery center. Initial experience at a university hospital in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.75, n.10, oct. 2017.

FERNANDES, M. J. da S. Epilepsia do lobo temporal: mecanismos e perspectivas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.27, n.77, 2013.

FISHER, R. S. *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v.58, n.4, p.522-530, apr. 2017.

GOONERATNE, I. K. *et al.* Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v.87, n.11, dec. 2016.

HERRERA, M. L.; BURNEO, J. G. Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances terapéuticos: Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v.81, n.2, p.82-94, 2018.

IWASAKI, M. *et al.* Complete remission of seizures after corpus callosotomy. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v.10, n.1, p.7-13, 2012.

KWAN, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v.51, n.6, p.1069-1077, jun. 2010.

MAEHARA, T.; OHNO, K. Preoperative factors associated with antiepileptic drug withdrawal following surgery for intractable temporal lobe epilepsy. **Neurologia medico-chirurgica**, v.51, n.5, p.344-348, 2011.

MARTORELL-LLOBREGAT, C. *et al.* The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. **Neurología**, v.34, n.8, oct. 2019.

MUZUMDAR, *et al.* Mesial temporal lobe epilepsy – An overview of surgical techniques. **International Journal of Surgery**, v.36, p.411-419, dec. 2016.

OKANISHI, T. *et al.* Corpus callosotomy for drug-resistant spasms associated with tuberous sclerosis complex. **Epilepsy and Behavior**, v.98, p.228-232, sept. 2019.

OLIVEIRA, T. V. H. F. *et al.* The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.75, n.9, sept. 2017.

Organização Mundial da Saúde – OMS. **Epilepsia**: epidemiologia, etiologia e prognóstico. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em: 24 set. 2019.

OROSZ, I. *et al.* Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. **Epilepsia**, v.55, n.10, oct. 2014.

RÉVÉSZ, D.; RYDENHAG, B; BEN-MENACHEM, E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v.18, n.1, p.97-104, jul. 2016.

SANETO, R. P. Epilepsy and Mitochondrial Dysfunction: A Single Center's Experience. **Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening**, Porto Alegre, v.5, 2017.

SILVA, B. *et al.* Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, v.100, 2019.

SIRVEN, J. I. Epilepsy: A Spectrum Disorder. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.5, n.9, sept. 2015.

SPRENGERS, M. *et al.* Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.7, jul. 2017.

TERRA, V. C. *et al.* Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v.74, n.12, p.1031-1034, 2016.

YANG, P. F. *et al.* Neuropsychological outcomes of subtemporal selective amygdalohippocampectomy via a small craniotomy. **Journal of Neurosurgery**, v.125, n.1, p.67-74, jul. 2016.

WEST, S. *et al.* Surgery for epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n.7, 2015