

História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas

Carlos A. M. Guerreiro*

Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

RESUMO

Introdução: Há necessidade de novas medicações antiepilépticas, uma vez que um contingente importante dos pacientes com epilepsia não obtém controle satisfatório de suas crises epiléticas com o arsenal terapêutico disponível. Existe preocupação com o desenvolvimento racional de novas drogas antiepilépticas para preencher esta lacuna. **Material e métodos:** Revisão da literatura sobre o desenvolvimento e o surgimento das drogas antiepilépticas, assim como as diferentes fases históricas com relação ao uso de uma (monoterapia) versus o uso de mais do que uma medicação simultaneamente (politerapia). **Resultados:** Modelos experimentais de epilepsia foram utilizados na predição da eficácia das drogas antiepilépticas. Os resultados obtidos têm limitações, isto é, drogas que não evidenciaram atividade nestes modelos experimentais mostraram-se úteis na prática clínica. Por outro lado, drogas que atuaram nestes modelos não se mostraram clinicamente adequadas por toxicidade excessiva no homem. **Conclusão:** Apesar do melhor conhecimento científico do mecanismo de ação das drogas antiepilépticas o desenvolvimento de novas drogas ainda tem sido fundamentalmente empírico.

Palavras-chave: drogas antiepilépticas, monoterapia, politerapia, desenvolvimento de drogas antiepilépticas.

ABSTRACT

Historical origin and antiepileptic drug development

Introduction: New antiepileptic drugs are needed because many epileptic patients do not achieve complete control with current antiepileptic drugs. **Methods:** We reviewed the historical origin of antiepileptic drugs, the different phases of the medical treatment related to monotherapy or polytherapy, and the experimental models applied to develop new medications nowadays. **Results:** Experimental models have been used for many years in order to detect some rational mechanisms of action. The results are interesting but limited. Some drugs fail the scrutiny and still they may be clinically effective. On the other hand, some drugs have good experimental profile but are extremely toxic in humans. **Conclusion:** Despite mild advance in the understanding of antiepileptic drug mechanism of action and experimental models of epilepsy, the development of antiepileptic drugs is mostly empirically oriented.

Key words: antiepileptic drugs, monotherapy, polytherapy, antiepileptic drug development.

ORIGEM DAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS (DAE)

Acaso

A primeira DAE eficaz provavelmente foi o sal de brometo, introduzido por Locock (1857)⁽¹⁾. Baseado numa

premissa totalmente errada de que os pacientes com epilepsia tinham hipersexualidade, o autor usou o sal de brometo e relatou resposta positiva em 14 de 15 mulheres com epilepsia catamenial. Ainda hoje há raros pacientes que se beneficiam com a sua utilização.

* Professor Titular do Departamento de Neurologia – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Received Nov. 15, 2005; accepted Dec. 16, 2005.

Quase todas as DAE disponíveis tiveram suas aplicações antiepilépticas descobertas por acaso.

O fenobarbital foi um dos barbitúricos hipnóticos desenvolvidos pela Bayer nos primeiros anos do século XX, mas não era muito efetivo como tal. Hauptmann, residente de psiquiatria, contabilizou as crises nos pacientes internados em um hospital psiquiátrico alemão em 1911. Depois de administrar o fenobarbital, utilizado como droga hipnótica e sedativa, ele contou o número de crises dos pacientes, demonstrando de maneira clara o efeito anticonvulsivante da medicação⁽²⁾.

Por outro lado, a fenitoína estava entre os inúmeros hidantoinatos que Putnam & Merrit⁽³⁾ especificamente testaram para encontrar compostos com propriedades antiepilépticas, porém sem os efeitos colaterais do fenobarbital. Eles procuraram ativamente por substâncias com estrutura química que possuísse anel fenil, com efeito anticonvulsivante e sem efeito sedativo. Modificações da estrutura química resultaram em vários hidantoinatos e a difenilhidantoína ou fenitoína foi descoberta como a mais potente droga no modelo de avaliação pelo eletrochoque em gatos, apresentando menos efeitos sedativos.

Nos anos sessenta, a carbamazepina foi desenvolvida pelos cientistas da Geigy, na busca de se encontrar um tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes a clorpromazina, que havia sido lançada há pouco. Os primeiros tricíclicos não tiveram sucesso, exceto a imipramina, que se mostrou um excelente antidepressivo. Destas investigações surgiu a carbamazepina, um composto com potente eficácia antiepiléptica⁽⁴⁾.

O exemplo da casualidade no desenvolvimento de DAE foi a descoberta do valproato. Nos anos sessenta, em Grenoble, França, no laboratório de Meunier e Meunier o valproato foi usado pelo grupo de Pierre Eymard como um solvente para testar várias drogas insolúveis. Depois de testar várias drogas parecia que todos os compostos testados tinham eficácia anticonvulsivante. Daí os pesquisadores reconheceram que era o solvente o responsável pela ação antiepiléptica⁽⁴⁾.

Dentre as drogas novas, a lamotrigina mostrou ter efeito antiepiléptico de amplo espectro, porém tinha sido desenvolvida como um componente antifolato pela Wellcome⁽⁴⁾.

O topiramato era do grupo dos hipoglicemiantes orais desenvolvidos pela Ortho-McNeil, ainda que com pequena eficácia para a finalidade original, porém mostrou ter potentes propriedades antiepilépticas⁽⁴⁾.

Por muito tempo a falta do completo conhecimento sobre a fisiopatologia das epilepsias, da história natural e da farmacologia das DAE fez com que o tratamento medicamentoso das epilepsias se baseasse na tradição médica mais do que na reflexão racional.

FASES DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DAS EPILEPSIAS

Sankar & Weaver⁽⁵⁾, historicamente, dividem o tratamento medicamentoso em três eras: a era do charlatanismo – da antiguidade até 1857; a era da casualidade – de 1857 a 1980; e a era do desenho de drogas racionais – de 1980 até o presente.

Por outro lado, Jallon⁽⁶⁾ divide o tratamento médico em três etapas: politerapia “institucional”, monoterapia “dogmática” e politerapia “racional”.

1 Politerapia institucional

Com a introdução do fenobarbital (1914) e da fenitoína (1938) estas DAE permaneceram por muitos anos como as únicas opções medicamentosas, até que na década de 80 houve a introdução da carbamazepina e do valproato. Tentativas e empirismo com os dois fármacos e sua associação eram a base do tratamento. Havia inclusive apresentações comerciais que já associavam as duas DAE. Mesmo depois da introdução da carbamazepina e do valproato a politerapia era muito utilizada.

2 Monoterapia dogmática

Alguns autores⁽⁷⁻¹³⁾ demonstraram que a incidência de efeitos colaterais era proporcional ao número de DAE prescritas e que a otimização do tratamento poderia ser obtida com o uso de uma única DAE. Além disso, vários destes estudos mostraram que era possível um bom controle das crises em aproximadamente 70-80% dos pacientes.

A instituição da monoterapia permitiu a comparação da eficácia e da toxicidade das DAE no tratamento inicial de carbamazepina, valproato, fenitoína, fenobarbital e primidona.

3 Politerapia racional

A estratégia terapêutica foi modificada nos anos 80 por três elementos. Primeiro, a introdução da classificação das crises e das síndromes epilépticas pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE). Segundo, melhor conhecimento da epidemiologia, história natural e prognóstico das epilepsias. Terceiro, avanços na neurobiologia e farmacologia, com melhor entendimento dos mecanismos básicos da epileptogênese e dos mecanismos de ação das DAE.

Teoricamente, estes conhecimentos permitiriam uma politerapia mais racional. Assim a combinação ótima seria conseguida com DAE de “diferentes mecanismos de ação, com relativamente menos efeitos colaterais, com índices terapêuticos maiores, e nenhuma ou pequena interação de drogas”⁽¹⁴⁾. Entretanto, “os avanços terapêuticos das novas drogas parecem limitados e é difícil identificar um aumento da eficácia entre estes compostos, embora possam ser melhor tolerados do que as DAE mais antigas”⁽¹⁵⁾.

Atualmente, na virada do século, a maioria dos pacientes com epilepsia de difícil controle faz uso de politerapia, particularmente com drogas novas. Não temos, porém, base científica para o uso a longo prazo de politerapia⁽¹⁶⁾.

As três fases pelas quais passou o tratamento medicamentoso ilustram, ao meu ver, a influência de um certo modismo na prescrição médica, refletindo provavelmente influências de diversas origens, além do conhecimento da epilepsia e das drogas.

Atualmente alguns autores propõem que a associação de drogas antiepiléptica de diferentes mecanismos de ação. Parece que drogas antiepilépticas de amplo espectro tem ação sinérgica com bloqueadores de canais de sódio⁽¹⁷⁾. Exemplificando, parece haver sinergismo da ação antiepiléptica de VPA com LTG, de CBL e CBZ e de TPM e bloqueadores de canais de sódio⁽¹⁸⁻²⁰⁾. A tolerabilidade também é melhor por exemplo com a associação LTG+ VPA do que LTG+ CBZ ou LTG+ DPH. A incidência de tontura, cefaléia e diplopia é menor no grupo que fez uso de LTG+ VPA⁽²¹⁾.

Em junho de 2005, o FDA aprovou a pregabalina para uso em terapia adjuvante em epilepsia focal não controlada. Pregabalina, um *s*-enantinômero farmacologicamente ativo do ácido 3-aminometil-5-metilhexanóico. Esta droga liga com grande afinidade e especificidade às proteínas alfa-2 delta do canal de cálcio dependente de voltagem. O mecanismo de ação proposto é a redução da liberação de neurotransmissores excitatórios causados pela ligação à proteína alfa-2 delta levando à modulação dos canais de cálcio tipo P/Q. É um análogo estrutural do GABA, com perfil semelhante mas não idêntico ao da gaba-pentina⁽²²⁾.

DESENHO RACIONAL DE DROGA

Nos últimos anos a estratégia de lançamento de novas DAE baseou-se em três aspectos:

1. Seleção ao acaso de DAE e escolha baseada na sua eficácia;
2. Desenho racional de droga modificando a estrutura química de um composto clinicamente eficaz;
3. Desenvolvimento de DAE baseado no mecanismo de ação.

A maioria das DAE convencionais foi encontrada por acaso, com exceção da fenitoína acima mencionada.

Vários compostos foram desenvolvidos visando aumentar o efeito inibidor do GABA.

A gabapentina foi sintetizada pela Parke Davis, através da inserção de um anel ciclohexano na molécula do GABA para facilitar a entrada no sistema nervoso central. Inicialmente o composto não era para epilepsia e sim contra espasticidade. Subseqüentemente as propriedades antiepilépticas ficaram evidentes, mas, ironicamente, no momento sua principal indicação é no tratamento de dor⁽⁴⁾.

Investigadores da Merrell Recherche, em Estrasburgo, França, especificamente tentaram inibir a GABA transaminase. Assim desenvolveram a vigabatrina ou gama vinil GABA⁽⁴⁾.

A tiagabina foi desenvolvida pela Novo Nordisk, na Dinamarca, com a finalidade de aumentar a inibição mediada pelo GABA. Há muito é conhecido que ácido nicotínico bloqueia a recaptção do GABA depois da sua liberação na fenda sináptica. Este conceito de bloquear a recaptção tem sido utilizado para outros compostos como antidepressivos e anti-hipertensivos. A combinação do ácido nicotínico com uma solução lipídica produziu um composto capaz de entrar no sistema nervoso central. Estudos em animais e no homem confirmaram os efeitos antiepilépticos e a elevação dos níveis de GABA⁽⁴⁾.

Qualquer que seja o processo de desenvolvimento da DAE ela deve demonstrar algum grau de eficácia em modelos animais antes de se tornar uma candidata a ensaios clínicos.

DROGAS ANTIEPILÉPTICAS E MODELOS DE TESTES EXPERIMENTAIS

A maioria das drogas tem sido desenvolvida usando modelos animais⁽²³⁾. O mais conhecido é o eletrochoque máximo, realizado em animais por vários métodos. Este modelo provou ser preditivo de compostos que são efetivos nas crises parciais e tônico-clônicas. A administração de metrazol e a alteração do limiar comumente prevêm efetividade para crises generalizadas, tais como ausências e mioclonias. O modelo do kindling tem sido usado para prever efetividade em crises parciais. Muitas drogas convulsivantes têm sido testadas, mas não são confiáveis para antever o uso de compostos na epilepsia humana. Por exemplo, o modelo de crises desencadeadas pelo pentilenotetrazol sugere que barbitúricos e tiagabina possuem efeito contra crises de ausências. Da prática clínica, sabe-se que o efeito é o oposto, sendo que o fenobarbital piora crises de ausência com espícula-onda lenta⁽²⁴⁾.

Três modelos animais, em roedores, desenvolvidos com crises espontâneas também têm sido usados e parecem serem melhores que o pentilenotetrazol para prever efeito nas crises de ausências: crises espícula-onda induzidas por gama-butirolactona⁽²⁵⁾, rato epilético com crises de ausências genéticas de Estrasburgo⁽²⁶⁾, e camundongo mutante letárgico⁽²⁷⁾. Este último modelo mostra que as descargas de espícula-onda são bloqueadas por DAE clinicamente eficazes em crises de ausências, tais como benzodiazepínicos, etossuximida, valproato e lamotrigina. Os três modelos predizem a piora das crises espícula-onda por DAE que elevam a concentração de GABA, tais como vigabatrina e tiagabina, por ativarem diretamente o receptor GABA_B. Os barbitúricos agem de modo semelhante neste modelo⁽²⁸⁾. Na Tabela 1 mostramos a correlação entre eficácia nos modelos experimentais e a utilidade clínica das DAE convencionais e novas.

Tabela 1. Correlação entre Eficácia nos Modelos Experimentais e a Utilidade Clínica de DAE Convencionais e Novas

Modelo Experimental	Crise Tônico e/ou Clônica Generalizada	Crise de Ausência e Mioclônica Generalizada	Crise de Ausência Generalizada	Crise Parcial
Eletrochoque Máximo (extensão tônica)	Carbamazepina, Fenitoína, Valproato, Fenobarbital			
Pentilenotetrazol Subcutâneo		Etossuximida, Valproato, Fenobarbital, Benzodiazepínicos, Felbamato, Gabapentina, Tiagabina		
Descargas Espícula-onda			Etossuximida, Valproato, Benzodiazepínicos, Lamotrigina, Topiramato	
Kindling Elétrico				Carbamazepina, Fenitoína, Valproato, Fenobarbital, Benzodiazepínicos, Felbamato, Gabapentina, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato, Tiagabina, Vigabatrina, Zonisamida

Modificado de White, 1999⁽²⁸⁾.

Estes testes têm sérias limitações. Por exemplo, o teste do eletrochoque máximo e o limiar com metrazol não anteviram os efeitos antiepiléticos do levetiracetam, nova DAE recentemente aprovada nos EUA. Todavia esta DAE mostrou-se efetiva em modelos animais com crises espontâneas. Assim estes testes preditivos são falhos em epilepsia humana e continua a procura por melhores modelos.

REFERÊNCIAS

- Locock C [Letter]. *Lancet*. 1857;136-8.
- Schmidt D. *Drug Trial in Epilepsy. A physician's guide*. London: Martin Dunitz; 1998.
- Putnam TJ, Merrit HH. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science*. 1937;85:525-6.
- Guerreiro CAM. Tratamento medicamentoso das epilepsias com novas drogas e complicações de epilepsias crônicas. Campinas, 2001. [Dissertação de Livre-Docência – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, SP].
- Sankar R, Weaver DF. Basic principles of medical chemistry. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1393-403.
- Jallon P. The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(Suppl 9):S37-S42.
- Shorvon SD, Reynolds EH. Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*. 1977;1:1635-7.
- Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*. 1979;2:1023-5.
- Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia*. 1981;22:1-10.
- Schmidt D. Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1983;24:368-76.
- Theodore WH, Porter RJ. Removal of sedative-hypnotic anti-epileptic drugs from the regimens of patients with intractable epilepsy. *Ann Neurol*. 1983;13:320-4.
- Guberman A. Monotherapy or polytherapy for epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:S3-8.
- Selai C, Trimble MR. Adjunctive therapy in epilepsy with new antiepileptic drugs: is it of any value? *Seizure*. 1998;7:417-8.
- Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995;45(Suppl 2):S12-6.
- Pedley TA. The challenge of intractable epilepsy. In: Chadwick D, editor. *New trends in epilepsy management: the role of gabapentin*. Series 198. London: Royal Society of Medicine Services; 1993.
- Satishchandra P, Trimble MR. Editorial. On being seizure-free. *Epilepsy & Behavior*. 2001;2:4-7.
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000;9:464-8.
- Brodie MJ, Yuen JJ. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study group. *Epilepsy Res*. 1997;26:423-32.
- Montenegro MA, Ferreira CM, Cendes F, Li LM, Guerreiro CAM. Clobazam as add-on therapy for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:93-6.
- Privera MD, Twyman RE. Topiramate. Clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, editors. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 740-52.
- Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*. 1998;18:281-96.
- Wagner G, Figgitt DP. Pregabalin as adjunctive treatment of partial seizures. *CNS Drugs*. 2005;19:266-72.
- Macdonald RL. Cellular effects of antiepileptic drugs. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1383-91.
- Mattson RH. General principles: selection of antiepileptic drug therapy. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p. 123-35.
- Snead OC. Pharmacological models of generalized absence seizures in rodents. *J Neural Transm*. 1992;35:7-19.
- Marescaux C, Vergnes M. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg (GAES). *Ital J Neurol Sci*. 1995;16:113-8.
- Hosford DA, Clark S, Cao Z, et al. The role of GABA_B receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science*. 1992;257:398-401.
- White HS. Comparative anticonvulsant and mechanism profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1999;40(Suppl. 5):S2-10.

Endereço para correspondência:

Carlos A. M. Guerreiro
Departamento de Neurologia – FCM/UNICAMP