

Tratamento das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas

Luiz Eduardo Betting*, Carlos A. M. Guerreiro**

Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

RESUMO

As epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs) correspondem a um-terço de todas as epilepsias. Apesar desta elevada frequência, as EGIs permanecem pouco reconhecidas. As características clínicas são fundamentais para o diagnóstico. Neste grupo de epilepsias, todos os tipos de crises generalizadas podem ocorrer especialmente as crises tônico-clônicas generalizadas, as crises mioclônicas e as crises de ausência. O eletroencefalograma é bastante sugestivo do diagnóstico quando evidencia os típicos complexos espículas ou poliespículas-onda lenta, generalizados, simétricos e com atividade de base normal. De acordo com o tipo de crise predominante e com a idade de início das crises, as EGIs são divididas em subsíndromes. A importância do diagnóstico preciso está relacionada com a elevada porcentagem de indivíduos livre de crises quando tratados com a medicação antiepiléptica apropriada. Por outro lado, o uso de algumas medicações antiepilépticas como carbamazepina e fenitoína pode exacerbar as crises ou até mesmo induzir estado de mal epilético em determinadas subsíndromes. Neste artigo, revisamos as principais medicações antiepilépticas utilizadas no tratamento das EGIs bem como alguns aspectos práticos no tratamento das subsíndromes mais frequentes.

Unitermos: Epilepsia idiopática generalizada, tratamento medicamentoso, drogas antiepilépticas, crises generalizadas.

ABSTRACT

Idiopathic generalized epilepsies treatment

Idiopathic generalized epilepsies (IGEs) correspond to one-third of all epilepsies. Despite of this high frequency, IGEs remains underdiagnosed. Clinical features are the cornerstone to diagnosis. In this group all types of generalized seizures may occur such as generalized tonic-clonic, absences and myoclonic seizures. EEG is very supportive of IGEs diagnosis when it shows the typical generalized symmetrical, spike or polyspike and waves complexes with normal background. According to the main seizure type and the age of onset, IGEs are divided in subsyndromes. The importance of the correct diagnosis is supported by the high rate of seizure free patients under appropriate antiepileptic drug therapy. On the other hand, the use of some antiepileptic drugs such as carbamazepine or phenytoin may exacerbate the seizures or even induce status epilepticus in some subsyndromes. In this article, the main antiepileptic drugs used in the treatment of IGEs are reviewed as well as some practical issues for IGEs subsyndromes treatment.

Key words: Idiopathic generalized epilepsy, medical treatment, antiepileptic drugs, generalized seizures.

INTRODUÇÃO

As epilepsias generalizadas idiopáticas constituem aproximadamente um terço de todas as epilepsias¹. Estas síndromes são geneticamente determinadas e o início das crises está relacionado com a idade. As principais crises que podem ocorrer são as crises de ausência, mioclônicas e

tônico-clônicas generalizadas em diferentes combinações e níveis de severidade. A presença de fatores precipitantes das crises e fotosensibilidade são comuns. As subsíndromes são definidas de acordo com a idade de início e com o tipo predominante de crise. O eletroencefalograma (EEG) mostra descargas epileptiformes generalizadas com atividade de

* Doutor em Neurologia – FCM-UNICAMP.

** Professor Titular de Neurologia – FCM-UNICAMP.
Received July 28, 2008; accepted Aug. 22, 2008.

base normal². Apesar da frequência e do diagnóstico relativamente fácil, as epilepsias generalizadas idiopáticas são ainda pouco reconhecidas.

Para o diagnóstico adequado, todo o contexto clínico e eletroencefalográfico deve ser levado em conta. O detalhamento da história clínica é fundamental uma vez que crises menores como as ausências e mioclônias geralmente não são prontamente relatadas ao médico. A presença de fatores desencadeantes das crises, história familiar positiva e farmacodependência podem fortalecer a hipótese diagnóstica de epilepsia generalizada idiopática.

Com relação ao EEG, isoladamente exames normais ou com focalidades, sobretudo em vigência do uso de medicações, não afastam o diagnóstico.³ Além disso, a realização do EEG com técnicas de ativação como privação de sono, hiperventilação, fotoestimulação e em algumas situações com tarefas mais específicas auxiliam no registro da atividade epileptiforme. Em situações onde a dúvida persiste, a monitorização por vídeo-EEG auxilia na elucidação do diagnóstico.

A identificação e o tratamento apropriado das epilepsias generalizadas idiopáticas é importante por três principais motivos. Em primeiro lugar, algumas medicações utilizadas para epilepsias parciais podem ser prejudiciais. Segundo, a eficácia de determinadas medicações varia mesmo entre as subsíndromes das epilepsias generalizadas idiopáticas. Finalmente, se o tratamento for realizado de maneira apropriada a grande maioria dos pacientes ficaram livres de crises.

PRINCIPAIS MEDICAÇÕES UTILIZADAS

1 Clobazam

Clobazam é um benzodiazepínico que atua aumentando a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA) através de ligação nos receptores GABA_A.⁴ Após a ingestão oral, sua absorção é rápida com um tempo de concentração máxima (T_{max}) de 0,5-2 horas após uma dose de 10 mg. A metabolização é hepática através de desmetilação.⁵ O clobazam não tem propensão a interagir com outras drogas antiepilépticas (DAEs). Entretanto, seu metabolismo é aumentado por medicações indutoras hepáticas reduzindo suas concentrações séricas.

2 Clonazepam

O clonazepam também pertence a classe dos benzodiazepínicos apresentando portanto mecanismo de ação semelhante ao clobazam.⁴ Sua absorção após ingestão oral é rápida com um T_{max} de 1-4 horas. Inicialmente, o clonazepam é metabolizado pelo fígado através de redução pelo citocromo P3A4. O clonazepam não tem propensão a interagir com outras DAEs. Entretanto, seu metabolismo é aumentado por medicações indutoras hepáticas reduzindo suas concentrações séricas. Além disso, a lamotrigina

aumenta o metabolismo e pode diminuir os níveis plasmáticos do clonazepam em 20-38%.^{5,6} Assim como o clobazam e outros benzodiazepínicos, as principais desvantagens são os efeitos sedativos e o desenvolvimento de tolerância.

3 Etossuximida

A etossuximida age exclusivamente nas crises de ausência. A etossuximida tem como principal mecanismo de ação o bloqueio dos canais de cálcio tipo-T voltagem dependente localizados nos neurônios talâmicos.⁷ Sua absorção é rápida com T_{max} de 3-5 horas. O metabolismo é realizado através do citocromo P3A no fígado. Como a etossuximida é freqüentemente associada com o valproato, esta interação é bastante estudada. A etossuximida reduz as concentrações séricas do valproato enquanto que o valproato pode tanto aumentar quanto diminuir as concentrações da etossuximida.^{5,8} A associação com outras medicações indutoras enzimáticas resulta em redução dos níveis séricos da etossuximida. Os efeitos adversos geralmente envolvem o trato gastrointestinal (náuseas, vômitos e dor abdominal) ou o sistema nervoso central (letargia, tonturas e ataxia).

4 Lamotrigina

A lamotrigina age tanto em crises de ausência como nas crises tônico-clônicas generalizadas. Em alguns pacientes há claro agravamento das crises mioclônicas com o uso de lamotrigina. Seu mecanismo de ação é mediado pela inibição dos canais de sódio e possivelmente de cálcio voltagem dependente. Deste modo a lamotrigina previne a liberação de aminoácidos excitatórios particularmente o glutamato.⁹ A absorção é rápida com T_{max} de 1-3 horas. A lamotrigina é metabolizada via glucuronidação e apresenta auto-indução podendo reduzir sua concentração sérica em até 17%.⁵ A propensão para interações medicamentosas é bastante elevada. Medicações indutoras enzimáticas podem reduzir a meia-vida de eliminação da lamotrigina. Entretanto, o valproato inibe o clearance da lamotrigina através da inibição da glucuronidação aumentando sua meia-vida. Deste modo, esta interação inibitória com o valproato possibilita a utilização de menores doses da lamotrigina.^{5,10,11} A sertralina pode aumentar as concentrações da lamotrigina. Acetaminofen, rifampicina e o ritonavir podem acelerar seu metabolismo. A lamotrigina não tem efeitos em contraceptivos orais. Entretanto, estes podem diminuir as concentrações da lamotrigina em 40-65%.^{5,12} Um cuidado especial deve ser tomado durante a gestação pois o clearance da lamotrigina pode aumentar mais que 50% durante o início da gravidez e reverter logo após o parto.⁵ Os efeitos adversos mais freqüentes são: cefaléia, náuseas, vômitos, tonturas, diplopia e ataxia.

5 Topiramato

Não há evidência de ação do topiramato nas crises de ausências. Apresenta múltiplos modos de ação incluindo modulação dos canais de sódio voltagem dependente, potencialização da inibição GABAérgica e possivelmente atua também em receptores não-N-metil-D-aspartato (NMDA).¹³ A absorção é rápida com T_{max} de 1-4 horas. O topiramato não é extensamente metabolizado. 50% da dose administrada é eliminada inalterada. Em pacientes medicadas com DAEs indutoras, o metabolismo hepático passa a ser mais importante resultando em clearance aumentado e redução plasmática de aproximadamente 50%. Em crianças o clearance do topiramato é aproximadamente 50% maior que em adultos e as concentrações plasmáticas são aproximadamente 33% menores.⁵ As interações medicamentosas mais importantes ocorrem com as DAEs indutoras enzimáticas aumentando o metabolismo do topiramato e reduzindo suas concentrações em 40%. As concentrações plasmáticas do topiramato podem ser reduzidas em até 17% pelo valproato. Em doses acima de 200 mg, o topiramato está associado com 30% de redução dos níveis de etinil-estradiol. Esta interação é mínima ou ausente em doses menores, entretanto devido a possibilidade de redução do efeito contraceptivo, recomenda-se cautela em pacientes tomando as duas medicações.¹⁴ A maioria dos efeitos adversos são leves a moderados e não implicam em descontinuação da medicação. Estas reações podem ser minimizadas com a introdução e titulação lenta da medicação assim como para todas as DAEs. O risco de cálculo renal aumenta com a utilização do topiramato.

6 Valproato

O valproato é uma medicação de amplo espectro. Age em todos os tipos de crises generalizadas. Seu mecanismo de ação permanece controverso. O valproato aumenta as concentrações cerebrais de GABA. Inúmeros mecanismos foram propostos para esta ação.⁵ A taxa de absorção varia com a formulação sendo o T_{max} de 0,5-2h para formulações de absorção rápida e 3-8h para os de absorção entérica. Devido a ligação protéica elevada (90%) e concentração-dependente, a relação entre dose e concentração plasmática não é linear. O metabolismo do valproato é extenso e complexo envolvendo múltiplas vias metabólicas. DAEs indutoras aumentam o metabolismo do valproato reduzindo sua concentração plasmática. O valproato é um potente inibidor metabólico podendo inibir a metabolização de várias medicações como amitriptilina, clomipramina, lopinavir, nimodipina, paroxetina e nortriptilina.⁵ Os principais efeitos adversos do valproato são dose dependentes tremor, ganho de peso, queda de cabelo e irregularidades menstruais incluindo amenorréia.

Um recente estudo aberto com grande quantidade de pacientes recém-diagnosticados com crises generalizadas,

por seguimento a longo prazo, mostrou que o valproato é a DAE mais eficaz, mesmo comparada às novas DAE.¹⁵

TRATAMENTO

Para o tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas um dos principais pontos consiste nas orientações ao paciente, em especial sobre fatores desencadentes das crises. Deste modo, ressaltar a necessidade de evitar privação de sono, da aderência ao tratamento e do uso correto das medicações é de fundamental importância.

Epilepsia ausência infantil: Provavelmente é a sub-síndrome mais reconhecida e também a mais claramente definida. Início das crises com 2-10 anos com pico entre 5-6 anos.¹ É a principal epilepsia com crises de ausência podendo ocorrer inúmeras crises durante o dia. As crises podem ser facilmente desencadeadas através da hiperventilação. Devido a este fato aproximadamente 90% dos pacientes não tratados apresentaram alterações no EEG.¹ O achado característico são os complexos espícula-onda lenta, regulares, generalizados com 3 Hz e atividade de base normal. O tratamento deve ser realizado em monoterapia com valproato, etossuximida ou lamotrigina com controle das ausências em até 80% dos casos.¹ A remissão ocorre na maioria das vezes antes dos 12 anos. Fotossensibilidade, presença de mioclonias e crises tônico-clônicas generalizadas estão relacionadas com maior refratariedade ao tratamento medicamentoso e persistência das crises durante a adolescência e idade adulta.

Epilepsia ausência juvenil: 70% dos pacientes iniciam as crises com 9-13 anos.¹ As crises de ausência predominam. Entretanto, estas apresentam uma freqüência bem menor em comparação com a epilepsia ausência infantil. Mioclonias e crises tônico-clônicas generalizadas podem estar associadas. O EEG apresenta um padrão que pode ser semelhante a ausência infantil ou a epilepsia mioclônica juvenil. As crises podem ser controladas em 70-80% dos pacientes. A medicação de escolha é o valproato em monoterapia. As ausências tendem a ser menos severas em termos de freqüência, duração e comprometimento da cognição com o passar do tempo e particularmente após a quarta década. Um-quinco dos pacientes podem apresentar mioclonias e crises tônico-clônicas generalizadas freqüentes e em alguns casos refratárias. Nesta situação a associação com clonazepam se persistirem as crises mioclônicas, lamotrigina no caso das crises tônico-clônico generalizadas ou etossuximida no caso das ausências pode ser tentada. O controle das ausências esta geralmente associado com o controle das crises tônico-clônicas generalizadas (90%) e está negativamente associado com a freqüência e a duração das crises tônico-clônicas generalizadas antes do tratamento com valproato.¹ O tratamento provavelmente deve ser realizado por toda a vida uma vez que a taxa de recidiva é bastante elevada mesmo após anos de controle das crises.

Epilepsia mioclônica juvenil: constitui a subsíndrome mais freqüente. 80% dos casos iniciam entre os 12 e 18 anos.¹⁶ As crises mioclônicas predominam e ocorrem com maior freqüência pela manhã após o despertar. Geralmente existem fatores desencadeantes das crises associados e especialmente a privação de sono. O EEG mostra complexos espícula-onda lenta irregulares generalizados com atividade de base normal. O controle das crises pode ser obtido em até 90% dos pacientes.¹ Pacientes com os três tipos de crises tendem a apresentar maior refratariedade ao tratamento. Valproato é a medicação de escolha. Entretanto, para mulheres a lamotrigina deve ser considerada sabendo que esta medicação pode agravar as crises mioclônicas.^{5,17} A combinação entre lamotrigina e valproato pode ser bastante útil uma vez que o valproato aumenta a meia-vida da lamotrigina. Clonazepam é bastante eficaz contra as mioclônias. Contudo, esta medicação não atua contra as crises tônico-clônicas generalizadas e pode até piorá-las.^{5,18} Além disso, o clonazepam pode privar os pacientes das mioclônias que podem atuar como aviso precedendo as crises tônico-clônicas generalizadas.^{5,18} O fenobarbital pode ser utilizado e parece apresentar boa eficácia em monoterapia.¹⁹ A duração das crises é por toda a vida com elevada taxa de recidiva de crises após a retirada da medicação.

Epilepsias com crises tônico-clônico generalizadas ao despertar: comparado com as outras subsíndromes, a epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar apresenta o início das crises mais variado (6-35 anos). As crises ocorrem geralmente logo após o despertar ou durante um segundo pico no final do dia (período de relaxamento).²⁰ O EEG mostra padrão semelhante a epilepsia mioclônica juvenil. Apresenta elevada incidência de recidiva de crises após retirada da medicação (83%). A medicação de escolha é o valproato. Entretanto, para os pacientes que apresentam exclusivamente crises tônico-clônicas generalizadas valproato, lamotrigina e o topiramato podem ser considerados.

A Tabela 1 resume as principais medicações utilizadas de acordo com as subsíndromes. Com relação as novas DAEs, apesar da ausência de evidências suficientes, estudos não controlados sugerem que a lamotrigina e o topiramato apresentam eficácia no tratamento das epilepsias generalizadas idiopáticas. Considerando estudos com maior nível de evidência, a lamotrigina foi estudada e mostrou eficácia para epilepsias ausências bem como o topiramato para crises primariamente generalizadas.^{21,22} Para pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas isoladas também existem poucas evidências para o tratamento. Estudos sugerem eficácia de várias medicações como carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato e valproato.²³

Tabela 1. Medicações de primeira e segunda escolha para o tratamento das principais subsíndromes de epilepsia generalizada idiopática.

| Síndrome | Medicação de primeira escolha | Medicação de segunda escolha |
|--------------------------------------|---|---|
| Epilepsia ausência infantil | Valproato Etossuximida | Lamotrigina |
| Epilepsia ausência juvenil | Valproato | Lamotrigina |
| Crises tônico-clônicas generalizadas | Valproato Topiramato Carbamazepina Oxcarbazepina | Lamotrigina Fenitoína Fenobarbital Gabapentina |
| Epilepsia mioclônica juvenil | Valproato | Lamotrigina Topiramato |

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

1. Mioclônico: Raramente ocorre em pacientes com epilepsia generalizada idiopática. Mais comumente observado em pacientes com encefalopatia hipóxico-isquêmica e metabólica. O tratamento para crises mioclônicas deve ser iniciado com um benzodiazepínico (geralmente o clonazepam). Outros benzodiazepínicos como nitrazepam e clobazam também podem ser tentados.

2. Ausências: Pode ocorrer após uma crise tônico-clônica generalizada e ser erroneamente interpretado como pós-ictal. Além disso, também pode estar associado ou terminar com uma crise tônico-clônica generalizada. Raramente ocorre em crianças com menos de 10 anos. Em adultos tendem a recorrer. O estado de mal epilético do tipo ausência pode se manifestar como quadro confusional prolongado. Muitas vezes a manifestação clínica é sutil e requer uma avaliação cuidadosa para o diagnóstico. Geralmente ocorre em pacientes com antecedente de crises de ausência. O tratamento é realizado com benzodiazepínicos. Alguns estudos mostram uma boa resposta mesmo a pequenas doses de clonazepam.²⁴

3. Crises tônico-clônicas generalizadas: Para um paciente que tem o diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática e evolui com um estado de mal com crises tônico-clônicas generalizadas, a conduta inicial é a realização de um benzodiazepínico (geralmente diazepam intravenoso). Nesta situação é recomendável evitar a utilização da fenitoína devido ao risco de piora, sobretudo de crises de ausência. Em nosso meio, uma alternativa seria a utilização do fenobarbital intravenoso.

REFERÊNCIAS

- Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxford: Bladon Medical Publishing; 2005. p.271-348.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Betting LE, Mory SB, Li LM, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia* 2006;47:523-8.

4. Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific GABAA receptor subtypes. *Nature* 1999;401:796-800.
5. Patsalos PN. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsias. *Epilepsia* 2005;46(supl 9):140-8.
6. Berlin A, Dahlstrom H. Pharmacokinetics of the anticonvulsant drug clonazepam evaluated from single oral and intravenous doses and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;9:155-9.
7. Gomora JC, Daud AN, Weiergraber M, et al. Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs. *Mol Pharmacol* 2001;60:1121-32.
8. Pisani P, Narbone MC, Trunfio C, et al. Valproic acid-ethosuximide interaction: a pharmacokinetic study. *Epilepsia* 1984;25:229-33.
9. Lees G, Leach MJ. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neuroglial cultures from rat cortex. *Brain Res* 1993;612:190-9.
10. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;6:347-56.
11. Yuen AWC, Land G, Weatherley BC, et al. Sodium valproate inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:511-3.
12. Sabers A, Ohman I, Christensen J, et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
13. Patsalos PN. The mechanism of action of topiramate. *Rev Contemp Pharmacother* 1999;10:147-53.
14. Bialer M, Dose DR, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:763-80.
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26.
16. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(supl 9):125-32.
17. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5:149-51.
18. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:603-6.
19. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel JJ, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.2389-400.
20. Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking cycle. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(supl 2):S103-S110.
21. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(12):1329-33.
22. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999;52(7):1330-7.
23. Glauser T, Bem-Menachen E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
24. Wheless JW. Acute Management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2003;44(supl 2):22-6.

Endereço para correspondência:
 Carlos A. M. Guerreiro
 Rua Tessália V. Camargo, 126 – CP 6111
 CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
 E-mail: guerreiro@fcm.unicamp.br