

Leonardo Christiaan Welling¹, Nícollas Nunes Rabelo², Marcia Harumy Yoshikawa², João Paulo Mota Telles², Manoel Jacobsen Teixeira², Eberval Gadelha Figueiredo²

1. Departamento de Neurocirurgia, Universidade Estadual de Ponta Grossa - Ponta Grossa (PR), Brasil.
2. Departamento de Neurocirurgia, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Eficácia do topiramato como terapia adicional em pacientes com estado epiléptico refratário: uma breve revisão sistemática

Efficacy of topiramate as an add-on therapy in patients with refractory status epilepticus: a short systematic review

RESUMO

Objetivo: Identificar evidências atuais sobre topiramato para o estado de mal epiléptico refratário.

Métodos: Foi revisada a literatura para investigar a eficácia do topiramato no tratamento de estado de mal epiléptico refratário. Os termos de busca utilizados foram: “*status epilepticus*”, “*refractory*”, “*treatment*” e “*topiramate*”. Não se empregaram restrições.

Resultados: A busca identificou 487 artigos que descreviam o uso de topiramato para tratamento de estado de mal epiléptico refratário e seus resultados. Relatos de caso, revisões e experimentos em animais foram excluídos. Após exclusão de duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram nove estudos. Realizaram-se análises descritivas e qualitativas, com os

seguintes resultados: as taxas de resposta, definidas como término de crises até 72 horas após administração de topiramato, variaram entre 27% e 100%. A mortalidade variou de 5,9% a 68%. Desfechos funcionais positivos, definidos como alta hospitalar, volta à funcionalidade basal ou reabilitação, foram documentados por sete estudos, e as taxas variaram entre 4% e 55%. A maioria dos estudos reportou apenas efeitos colaterais leves ou ausentes.

Conclusão: Topiramato foi efetivo em abortar estado de mal epiléptico refratário, apresentando baixa mortalidade e boa tolerabilidade. Portanto, topiramato poderia ser uma boa opção como terceira linha para estado de mal epiléptico refratário, porém mais estudos são necessários.

Descritores: Estado epiléptico; Topiramato; Convulsão

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de setembro de 2020
Aceito em 19 de dezembro de 2020

Autor correspondente:

Eberval Gadelha Figueiredo
Universidade de São Paulo
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
CEP: 01246-903 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: ebgadelha@yahoo.com

Editor responsável: Viviane Cordeiro Veiga

DOI: 10.5935/0103-507X.20210054

INTRODUÇÃO

O estado de mal epiléptico (EE) é definido pela *International League Against Epilepsy (ILAE) Task Force* como “uma condição que resulta de falha dos mecanismos para a cessação das crises epiléticas ou do início de mecanismos que levam a crises epiléticas anormalmente prolongadas”.⁽¹⁾ Trata-se de uma emergência clínica associada à elevada mortalidade, que demanda cuidados médicos imediatos e permanência prolongada no hospital, acarretando elevados custos ligados à saúde.⁽²⁻⁶⁾ A *American Epilepsy Society (AES)* estabelece os benzodiazepínicos como terapia de primeira linha, e fosfenitoína, ácido valproico, levetiracetam ou fenobarbital por via endovenosa como fármacos de segunda linha.⁽⁷⁾ O estado de doença refratária se caracteriza pela falha das terapias de primeira e segunda linha. Atualmente, há poucos ensaios



randomizados e controlados a respeito do EE refratário (EER), e não há nenhum fármaco com evidência clara de utilidade como terapia de terceira linha, de forma que o manejo terapêutico, com frequência, inclui a repetição dos tratamentos de segunda linha ou doses anestésicas de tiopental, midazolam, pentobarbital ou propofol.⁽⁷⁾

O topiramato (TPM) vem sendo estudado como opção para esses pacientes refratários. Trata-se de um fármaco de segunda geração, com mecanismo de ação que age contra diversas síndromes epiléticas e com efeitos pleiotrópicos sobre diferentes receptores e canais iônicos. Estudos fisiopatológicos demonstram que o TPM potencializa a modulação do ácido gama-aminobutírico (GABA) por modulação de seu receptor GABAA, independentemente de benzodiazepinas. Isso significa que o TPM pode ajudar a superar a resistência a benzodiazepínicos observada em pacientes com EER.⁽⁸⁾

Considerando-se a necessidade de evidência clara para orientar o tratamento do EER e a falta de estudos nesta área, a finalidade desta revisão sistemática foi investigar a eficácia do TPM como terapia adicional em pacientes com EER em comparação com outros que não utilizaram esse fármaco. É fundamental tratar desta questão para instruir a conduta clínica, melhorar os cuidados com a saúde e reduzir os custos do tratamento. Conduzimos uma revisão sistemática para identificar a evidência atual relativa ao uso do TPM no EER.

MÉTODOS

Para investigar a eficácia do TPM como terapia adicional para pacientes com EER em comparação com outros que não utilizaram esse fármaco, realizaram-se buscas eletrônicas por dois revisores independentes no mês de março de 2020 em quatro diferentes bases de dados: MEDLINE®, Embase, Cochrane Library e *Web of Science*.

Os termos foram pesquisados em inglês e foram os seguintes: “*status epilepticus*”, “*refractory*”, “*treatment*” e “*topiramate*”. Não se empregaram restrições. Os critérios de inclusão foram: estudos relatando o uso de TPM como terapia para EER e seus resultados (taxa de resposta, taxa de mortalidade ou desfecho sem longo prazo). Excluíram-se relatos de caso, artigos de revisão, cartas, resumos de conferências e experimentação em animais. Após a seleção dos estudos, realizaram-se análises descritivas e qualitativas. Para cada estudo, avaliaram-se o delineamento, o número de participantes, a dose de TPM administrada, a taxa de resposta em 72 horas após a administração de TPM, a taxa de mortalidade hospitalar e os desfechos favoráveis em longo prazo (isto é, alta, retorno à condição inicial ou reabilitação). Só se incluíram os dados de pacientes que tiveram TPM como último medicamento.

RESULTADOS

A busca identificou 487 artigos, sendo 82 deles em duplicata. Triamos 405 estudos, resultando em 25 elegíveis para avaliação do texto completo. Dentre esses estudos, 16 foram excluídos por falta de informações a respeito dos resultados do tratamento com TPM, assim como pelo tipo de publicação. Nove estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

Oito estudos eram retrospectivos e um prospectivo.⁽⁹⁾ O estudo de Madzar et al.⁽¹⁰⁾ foi o único a comparar retrospectivamente episódios tratados com e sem TPM em termos de dados demográficos, características do EER, evolução clínica e resultado. Os demais analisaram apenas casos tratados com TPM. Nenhum dos estudos era controlado ou randomizado. O número total de pacientes incluídos foi de 261, e o número de participantes de cada estudo variou de seis a 106 (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos incluídos

Autor	Delineamento	Número de casos	Dose diária	Resposta* (%)	Mortalidade (%)	Desfecho favorável em longo prazo† (%)
Asadi-Pooya et al. ⁽⁹⁾	Prospectivo	20	400mg	80	35	55
Madzar et al. ⁽¹⁰⁾	Retrospectivo	17	50mg - 1.000mg	100	5,9	4
Akyildiz et al. ⁽¹¹⁾	Retrospectivo	14	5mg/kg - 25mg/kg	85	7	21
Fechner et al. ⁽¹²⁾	Retrospectivo	106	100mg - 400mg	27	22,6	21,7
Synowiec et al. ⁽¹³⁾	Retrospectivo	27	400mg - 600mg	48	18,5	NA
Hottinger et al. ⁽¹⁴⁾	Retrospectivo	27	< 400mg - 800mg	81,4	33	66
Towne et al. ⁽¹⁵⁾	Retrospectivo	6	300mg - 1.600mg	66	NA	NA
Stojanova et al. ⁽¹⁶⁾	Retrospectivo	11	50mg - 800mg	27	36	9
Kim et al. ⁽¹⁷⁾	Retrospectivo	16	300mg - 1.000mg	81	68	25

NA - não avaliado. * Resposta definida como encerramento durante a permanência no hospital até 72 horas após administração de topiramato; † desfecho favorável em longo prazo definido como alta, retorno à condição inicial ou reabilitação.

Não houve diferença significativa com relação à população entre os estudos com referência a sexo e idade, exceto quanto a um estudo,⁽¹¹⁾ que só incluiu pacientes pediátricos. A maior parte dos estudos abrangeu participantes com diferentes tipos de crises epiléticas, incluindo clônicas generalizadas, tônico-clônicas generalizadas, parciais simples, parciais complexas, não convulsivas e crises epiléticas motoras focais. Fechner et al.⁽¹²⁾ não relataram os tipos de crise epilética dos pacientes, enquanto Asadi-Pooya et al.⁽⁹⁾ só incluíram portadores de estado epilético com crise convulsiva generalizada. Synowiec et al.,⁽¹³⁾ Hottinger et al.⁽¹⁴⁾ e Asadi-Pooya et al.,⁽⁹⁾ respectivamente, documentaram um histórico de epilepsia em 45,7%, 31,4% e 20% dos pacientes.

A etiologia do EER foi distinta entre os estudos e incluiu infecção, hemorragia intracraniana, baixos níveis do medicamento antiepilético, anormalidade metabólica, superdose de drogas ou álcool ou abstinência, trauma, acidente vascular cerebral, anóxia/hipóxia, tumor cerebral, malformação cerebral congênita, infarto do miocárdio, síndrome de Dandy-Walker e síndrome de Lennox-Gestaut.

A gravidade do EER foi avaliada com utilização do *Status Epilepticus Severity Score* (STESS) em dois estudos: Madzar et al.⁽¹⁰⁾ e Fechner et al.⁽¹²⁾ O primeiro relatou

STESS maior ou igual a três em 7% dos pacientes tratados com TPM e 36% dos pacientes não tratados com TPM; o último relatou STESS de zero a três em 64,2% e STESS de quatro a seis em 35,8% dos pacientes incluídos.

A dose máxima diária de TPM utilizada em cada estudo teve variação considerável, indo de 400mg a 1.600mg, enquanto a dose diária mínima variou de 50 mg a 400 mg. Mesmo dentro dos estudos, a dose administrada a cada paciente teve variação considerável (Tabela 1).

As taxas de resposta, aqui definidas como término no hospital até 72 horas após a administração de TPM, variaram de 27% a 100%. A taxa de mortalidade variou de 5,9% a 68%. Um estudo⁽¹⁵⁾ não relatou a taxa de mortalidade. Desfechos funcionais positivos em longo prazo, definidos como alta, volta à condição inicial, ou reabilitação, variaram entre 4% e 55%. O estudo realizado com pacientes pediátricos relatou 21% de alta sem sequelas neurológicas no seguimento.

A maioria dos estudos relatou efeitos adversos ausentes ou leves, que envolveram acidose metabólica, uremia, nefrolitíase tardia (que ocorreu em um paciente 63 dias após a introdução de TPM e levou à sepse) e letargia. Contudo, Fechner et al.⁽¹²⁾ observaram taxa significativa de uremia durante o tratamento com TPM: 35,8% dos pacientes desenvolveram esse distúrbio.

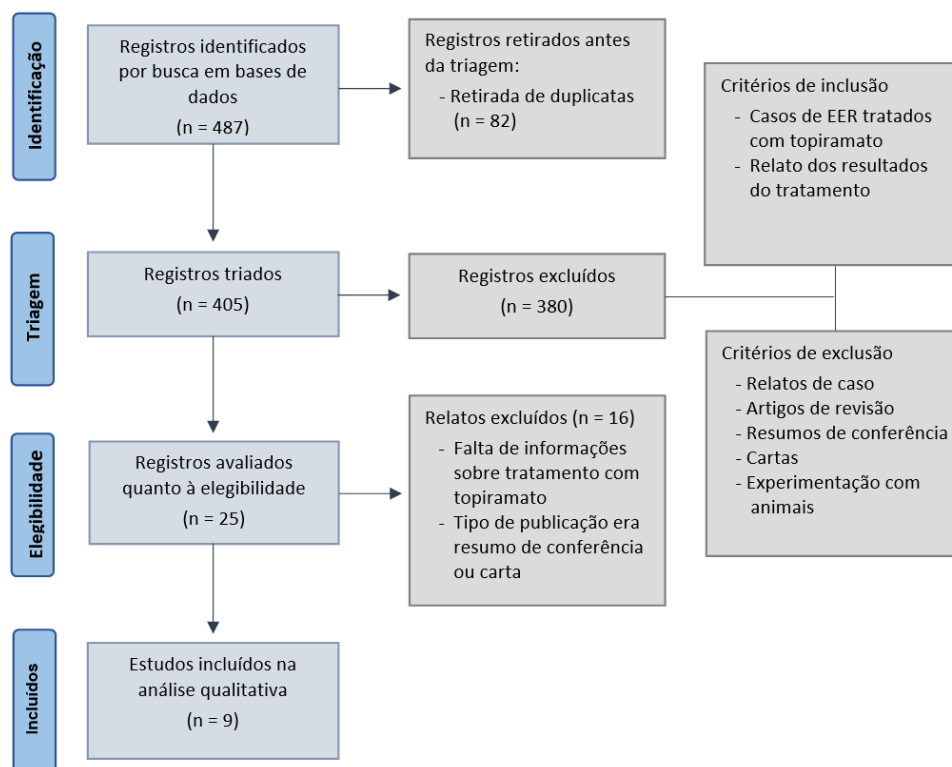


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos para revisão sistemática.

EER - estado epilético refratário.

DISCUSSÃO

O TPM demonstrou taxas de resposta semelhantes ou mesmo superiores às documentadas para as atuais opções de terceira linha para tratamento do EER (pentobarbital 4% - 43%, propofol 46% - 62%, ou midazolam 63% - 100%).^(18,19) Mais ainda, o estudo que comparou episódios tratados com e sem TPM⁽¹⁰⁾ relatou que a chance de término do EER foi significativamente mais alta quando o TPM foi parte do regime inicial de medicamentos antiepiléticos.

É intrigante que, em estudos com variabilidade mais significativa nas doses de TPM,^(15,16) doses mais baixas pareceram se associar com taxas mais elevadas de resposta. Entretanto, a heterogeneidade da etiologia do EER e o tratamento concomitante são vieses significantes, que não permitem adequada associação de doses mais baixas com taxas de resposta mais elevadas. Com relação às etiologias, estudos prévios demonstraram que epilepsia e diagnóstico prévio de epilepsia oferecem um prognóstico favorável, enquanto coma e EER causado por anóxia/hipóxia foram fatores desfavoráveis.⁽¹⁹⁻²³⁾

A mortalidade parece ser menor do que a observada com outros fármacos antiepiléticos,^(19,21) o que pode estar associado às características dos pacientes selecionados para receber terapia com TPM. Madzar et al.⁽¹⁰⁾ documentaram que o TPM pareceu ser administrado a pacientes mais jovens e saudáveis em associação com doses mais altas de medicamentos antiepiléticos. É essencial observar que a idade mais baixa, isoladamente, não é um preditor de melhores desfechos em EER, porém o curso clínico pior de pacientes mais velhos é mais fortemente correlacionado com etiologias de base e comorbidades.^(19,21-26)

As limitações significantes do estudo se referem à heterogeneidade da população estudada (isto é, variáveis etiologias e níveis de gravidade do EER, variação no protocolo de administração de TPM e uso de doses diferentes e terapias concomitantes). Mais importante, essas limitações demonstram a falta de evidência de alta qualidade a respeito desse assunto, particularmente na comparação do TPM com outras terapias para EER.

Apesar dessas limitações, este estudo demonstra provável eficácia do TPM para episódios de EER, além da necessidade de estudos que sejam grandes, controlados e randomizados, que possam fornecer evidências claras. Mais ainda, a formulação de soluções endovenosas de TPM é essencial para aumentar sua utilização em situações de EE, embora o TPM oral tenha boa biodisponibilidade, baixa ligação a proteínas e rápida absorção.⁽²⁷⁾ Felizmente, as soluções endovenosas já se encontram em desenvolvimento para a prática clínica.⁽²⁸⁾

CONCLUSÃO

O topiramato foi eficaz para encerrar o estado epiléptico refratário. Sua taxa de resposta parece similar ou até superior à documentada para as atuais opções terapêuticas de terceira linha para estado epiléptico refratário, enquanto sua mortalidade parece ser menor. Apesar da dificuldade de se avaliarem os eventos adversos associados com as medicações adicionais em pacientes críticos, o topiramato foi bem tolerado e não levou a efeitos colaterais graves, de forma que pode ser considerado uma boa opção como terapia de terceira linha para o estado epiléptico refratário. São necessários mais estudos para comparar diretamente o topiramato com outros fármacos presentemente recomendados.

ABSTRACT

Objective: To identify current evidence on the use of topiramate for refractory status epilepticus.

Methods: We reviewed the literature to investigate the efficacy of topiramate in the treatment of refractory status epilepticus. The search terms used were “status epilepticus”, “refractory”, “treatment” and “topiramate”. No restrictions were used.

Results: The search yielded 487 articles that reported using topiramate as a treatment for refractory status epilepticus and its outcomes. Case reports, review articles, and animal experiments were excluded. After excluding duplicates and applying inclusion and exclusion criteria, nine studies were included for analyses. Descriptive and qualitative analyses were performed, and the results were as

follows: response rates (defined as termination in-hospital until 72 hours after the administration of topiramate) varied from 27% to 100%. The mortality rate varied from 5.9% to 68%. Positive functional long-term outcomes, defined as discharge, back to baseline or rehabilitation, were documented by seven studies, and the rates ranged between 4% and 55%. Most studies reported no or mild adverse effects.

Conclusion: Topiramate was effective in terminating refractory status epilepticus, presented relatively low mortality and was well tolerated. Therefore, topiramate could be a good option as a third-line therapy for refractory status epilepticus, but further studies are necessary.

Keywords: Status epilepticus; Topiramate; Seizure

REFERÊNCIAS

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):615-24.
3. Strzelczyk A, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM. Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. *Seizure*. 2013;22(10):882-5.
4. Strzelczyk A, Ansoorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F. Costs, length of stay, and mortality of super refractory status epilepticus: a population based study from Germany. *Epilepsia*. 2017;58(9):1533-41.
5. Schubert Bast S, Zöllner JP, Ansoorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Eldar-Lissai A, et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: a population based study on German health insurance data. *Epilepsia*. 2019;60(5):911-20.
6. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I, et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol*. 2019;85(3):421-32.
7. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016;16(1):48-61.
8. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000;41(S1):3-9.
9. Asadi-Pooya AA, Jahromi MJ, Izadi S, Emami Y. Treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus with enteral topiramate in resource limited settings. *Seizure*. 2015;24:114-7.
10. Madžar D, Kuramatsu JB, Gerner ST, Huttner HB. Assessing the value of topiramate in refractory status epilepticus. *Seizure*. 2016;38:7-10.
11. Akyildiz BN, Kumandaş S. Treatment of pediatric refractory status epilepticus with topiramate. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(9):1425-30.
12. Fechner A, Hubert K, Jahnke K, Knake S, Konczalla J, Menzler K, et al. Treatment of refractory and superrefractory status epilepticus with topiramate: a cohort study of 106 patients and a review of the literature. *Epilepsia*. 2019;60(12):2448-58.
13. Synowiec AS, Yandora KA, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. The efficacy of topiramate in adult refractory status epilepticus: experience of a tertiary care center. *Epilepsy Res*. 2012;98(2-3):232-7.
14. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs*. 2012;26(9):761-72.
15. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;60(2):332-4.
16. Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(2):e7-e11.
17. Kim W, Kwon SY, Cho AH, Lim SC, Kim YI, Shon YM. Effectiveness of topiramate in medically complicated patients with status epilepticus or acute refractory seizures. *J Epilepsy Res*. 2011;1(2):52-6.
18. Rai S, Drislane FW. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):697-712.
19. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146-53.
20. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009;50(6):1566-71.
21. Lai A, Outin HD, Jabot J, Mégarbane B, Gaudry S, Coudroy R, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care*. 2015;19(1):199.
22. Kilbride RD, Reynolds AS, Szaflarski JP, Hirsch LJ. Clinical outcomes following prolonged refractory status epilepticus (PRSE). *Neurocrit Care*. 2013;18(3):374-85.
23. Drislane FW, Lopez MR, Blum AS, Schomer DL. Survivors and nonsurvivors of very prolonged status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):342-5.
24. Kudin AP, Debska-Vielhaber G, Vielhaber S, Elger CE, Kunz WS. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(12):1478-87.
25. Edmonds Jr HL, Jiang YD, Zhang PY, Shank R. Topiramate as a neuroprotectant in a rat model of global ischemia-induced neurodegeneration. *Life Sci*. 2001;69(19):2265-77.
26. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):611-5.
27. Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res*. 1999;837(1-2):263-9.
28. Clark AM, Kriel RL, Leppik IE, White JR, Henry TR, Brundage RC, et al. Intravenous topiramate: safety and pharmacokinetics following a single dose in patients with epilepsy or migraines taking oral topiramate. *Epilepsia*. 2013;54(6):1106-11.