



EPILEPSIA PRÁTICA

Conduitas para
não especialistas

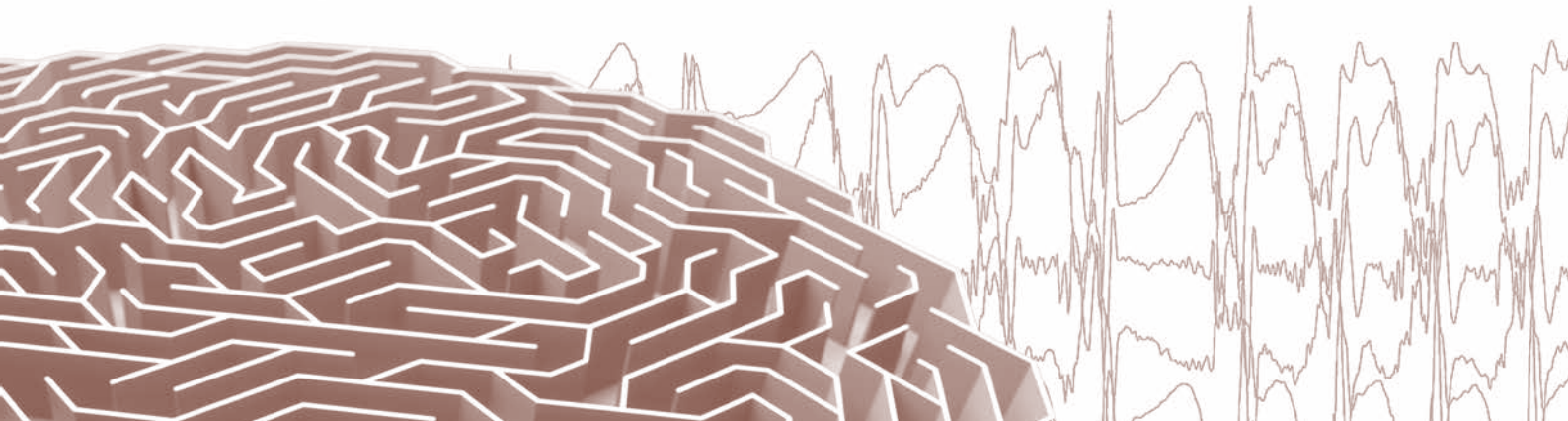
Clarissa Lin Yasuda



EPILEPSIA PRÁTICA

Conduitas para não especialistas

Clarissa Lin Yasuda



Epilepsia prática - condutas para não especialistas

Copyright © 2024 – Clarissa Lin Yasuda

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento da editora, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Todos os direitos desta edição reservados a:

Leitura Médica Ltda.

Projeto Gráfico e Arte: Deive Passos
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 1.700
Bela Vista – São Paulo, SP
CEP 01318-002 – Telefax: (11) 3151-2144
E-mail: contato@lmedica.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Yasuda, Clarissa Lin.

Epilepsia prática - condutas para não especialistas / Clarissa Lin Yasuda.

– São Paulo : Leitura Médica Ltda., 2024.

ISBN 978-65-87916-09-5

Bibliografia

1. Epilepsia 2. Sintomatologia 3. Condutas I. Yasuda, Clarissa Lin

II. Título

Índice para catálogo sistemático:

1. Epilepsia : Tratamento : Neurologia : Medicina

Impresso no Brasil

2024

Leitura Médica

Dedicatória

Dedicamos este livro aos profissionais de saúde que cuidam de pessoas com epilepsia e buscam uma fonte de informações que auxiliem um manejo integrativo, efetivo e mais personalizado.

Clarissa Lin Yasuda

*Professora associada de Neurologia da
Universidade Estadual de Campinas*

Prefácio

Este livro foi elaborado para contribuir com a missão de promover recursos para o ensino e pesquisas destinados a prevenção, diagnóstico e tratamento da epilepsia da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE - <https://www.epilepsia.org.br/>). Essa enfermidade é uma condição altamente tratável. Aproximadamente 70% das pessoas com epilepsia (PCE) poderiam viver livre de crises se tivessem diagnóstico correto e acesso aos tratamentos anticrise adequados.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS - <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>), a epilepsia acomete 50 milhões de pessoas (de todas as idades) ao redor do mundo e aproximadamente 80% das PCE vivem em países de média e baixa rendas. Infelizmente, nesses países, o acesso limitado a serviços de saúde e aos fármacos anticrise deixa uma grande parcela de PCEs sem tratamento (*treatment gap*), vulneráveis a acidentes, preconceito, estigma e mortalidade prematura.

Para minimizar a falta de tratamento e o estigma da epilepsia, a OMS aprovou (em 2022) o Plano Intersetorial Global de Ação para Epilepsia e Outras Alterações Neurológicas (*Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders* (IGAP - <https://www.who.int/publications/item/9789240076624>). Esse plano reúne estratégias para promover amplo acesso a serviços de saúde que ofereçam cuidado e atenção integrais às PCEs (e outras alterações neurológicas) em todo o mundo.

Nesse contexto, a elaboração do presente livro foi alinhada aos objetivos estratégicos do IGAP e da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE - <https://www.ilae.org/about-ilae/ilae-mission-goals-and-strategy>) para oferecer informações práticas sobre epilepsia a todos os profissionais de saúde que recebem e cuidam das PCEs nos diversos níveis de atendimento em saúde. A diretoria da LBE coordenou o trabalho dos diversos autores que dedicaram tempo e compartilharam experiências multidisciplinares na elaboração dos capítulos.

Desejamos que o livro auxilie a rotina e a tomada de decisão de múltiplos profissionais de saúde. Por meio desta obra, acreditamos que vamos fortalecer o conhecimento dos profissionais de saúde e, conseqüentemente, contribuir para que mais PCEs sejam diagnosticadas corretamente e recebam tratamento adequado.

Nota

Apesar do esforço dos autores e do editor para a consulta de fontes bibliográficas consideradas confiáveis e seguras no momento da publicação, não podemos ignorar o potencial de erros humanos oriundos de ambas as partes. Além disso, é importante ressaltar que nem os autores, nem a casa editorial, nem o editor, garantem que as informações apresentadas são completas (ou esgotam integralmente o assunto) ou totalmente precisas; eles não se responsabilizam por eventuais erros (ou omissões) de informações nem por resultados ocasionados como consequências do uso destas.

O conhecimento médico-científico é dinâmico e avança constantemente, o que pode levar a mudanças de métodos de tratamento e seleção de fármacos. É aconselhável que, antes de prescrever, os leitores consultem outras fontes (como bulas de medicamentos selecionados ou diretrizes específicas atualizadas) para confirmar as informações disponibilizadas neste livro, como indicações, contraindicações, possíveis interações medicamentosas e mudanças de dosagens.

É possível que alguns nomes de produtos ou patentes mencionados no texto sejam marcas registradas ou nomes protegidos (referentes à propriedade intelectual, protegidos por legislação específica), mesmo que não ocorra menção específica ao fato. Deste modo, esclarecemos que a ausência de especificação sobre propriedade intelectual em qualquer nome neste livro não indica (ou sugere) que esse nome pertença a domínio público.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os autores que possibilitaram que o livro tivesse uma perspectiva prática e atualizada, assim como às empresas Eurofarma[®], Danone[®] e UCB[®], que contribuíram para a elaboração desta obra, reconhecendo sua importância para difundir conhecimento a profissionais de saúde não especialistas em epilepsia.

Agradecemos também ao professor Fernando Cendes as imagens cedidas e as sugestões ao longo do processo.

Autores

Aline de Fátima Dias

Neurologia/Epilepsia

Fellow de Epilepsia e Eletroencefalografia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Doutoranda em Neurociências na Unicamp

Ana Carolina Coan

Neuropediatra e neurofisiologista

Professora livre-docente de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Ana Paula Gonçalves

Neurologia/Neurofisiologia clínica

Doutora pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Professora adjunta de Neurologia da UFMG

Neurologista e neurofisiologista do Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte/MG)

Bruno Soleman Maritan

Psiquiatria/*fellowship* em Técnicas Psicoterápicas

Preceptor do Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Professor titular de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas

Carlos André Oshiro

Neurologista e *fellow* em Epilepsia e Neurofisiologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Carlos Silvado

Neurologia / Neurofisiologia Clínica - EEG

Professor Associado de Neurologia / Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Doutor em Medicina Interna (Neurologia) pela UFPR

Diretor do Epicentro Curitiba (Centro de Diagnóstico e Tratamento de Epilepsia)

Clarissa Lin Yasuda

Neurocirurgia/Neurologia/Epilepsia

Professora livre-docente de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas

Elza Márcia Targas Yacubian

Epileptologista

Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Livre-docente em Neurologia da Universidade Federal de São Paulo

Fernando Cendes

Professor titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Fernando Netto Zanette

Neurologia

Fellowship em Neurofisiologia Clínica pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Gabriel Ferri Baltazar

Neurologia/Epilepsia/Neurofisiologia

Doutorando em Neurociências pela Universidade Estadual de Campinas

Gerardo Maria de Araújo Filho

Psiquiatria/psicogeriatría

Pós-doutor em Psiquiatria pela Universidade Federal de São Paulo, professor e chefe do Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)

Coordenador do Programa de Residência Médica em Psiquiatria da Famerp

Gesael Passos Ferreira Junior

Neurologista e neurofisiologista clínico nas Unidades de

Eletroencefalografia/Vídeoencefalografia do Instituto Central do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Henrique Ferreira Amâncio

Neurologista

Fellow em Epilepsia e Eletroencefalograma no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

João Daniel Hobeika

Medicina Legal e Perícias Médicas/Medicina do Trabalho/Medicina do Tráfego/ Nutrologia/Ginecologia e Obstetrícia

Advogado

Mestre em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas

Katia Lin

Neurologia/Neurofisiologia Clínica

Professora associada e coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina
Presidente da Liga Brasileira de Epilepsia (2022-2024)

Larissa Fusco Fares

Psiquiatria/mestranda do Programa de Pós-graduação em Psicologia e Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp)
Preceptora do Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Departamento de Ciências Neurológicas, Psiquiatria e Psicologia Médica da Famerp

Laura Gomes Valli

Neuropediatra e neurofisiologista

Mestranda em Neurociência pela Universidade Estadual de Campinas

Lécio Figueira Pinto

Neurologista e especialista em Epilepsia e Neurofisiologia Clínica
Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Neurologista do Hospital das Clínicas da FMUSP

Lucas Scárdua Silva

Neurologia/Epilepsia/Neurofisiologia

Mestre em Neurociências

Doutorando em Neurociências pela Unicamp

Lúrya Marcela Lopes Bertoluzzi Tassoni

Residente de Psicologia do Programa de Residência Multiprofissional do Departamento de Psicologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Marcos Vinicius de Sousa

Nefrologista

Doutor em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Professor da Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

Marina Koutsodontis Machado Alvim

Neurologia/Neurofisiologia

Doutorada e pós-doutorada em Epilepsia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Médica assistente do Departamento de Neurologia da Unicamp

Nadson Bruno Serra Santos

Neurologista/*fellow* em Neurofisiologia no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Doutorando em Fisiopatologia Médica pela Unicamp

Nathália Stela Visoná de Figueiredo

Médica neurologista e neurofisiologista clínica do Hospital de Transplantes Dr. Euryclides de Jesus Zerbini e médica associada da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias do Hospital São Paulo /Universidade Federal de São Paulo

Nina Pertence de Britto Rocha

Neurologista

Fellow em Epilepsia e Eletroencefalograma no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Pamela Regina Henning

Neurologia e Neurofisiologia clínica

Doutorando em Neurociências pela Universidade Estadual de Campinas

Rafael Batista João

Neurologia/Neurofisiologia

Mestre em Neurociências

Doutorando em Neurociências na Unicamp

Ricardo Brioschi

Neurologia e Neurofisiologia Clínica

Doutorando em Neurociências pela Universidade Estadual de Campinas

Sérgio Augusto Vieira Cançado

Neurocirurgião

Doutor em Fisiologia

Neurocirurgião no Núcleo Avançado de Tratamento das Epilepsias do Hospital Felício Rocho (Belo Horizonte/MG)

Professor associado da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Vera Cristina Terra

Neurologia/Neurofisiologia

Diretora do Epicentro Curitiba (Centro de Diagnóstico e Tratamento de Epilepsia)

William Souza Martins Ferreira

Neurologia/Neurofisiologia

Fellowship em Epilepsia e Eletroencefalografia pela UNICAMP

Doutorando em Neurociências pela Universidade Estadual de Campinas

Índice

CAPÍTULO 1

O que é epilepsia? A importância da nova classificação das crises e síndromes epiléticas11

CAPÍTULO 2

Como manejar a primeira crise epilética31

CAPÍTULO 3

Diagnóstico diferencial das crises epiléticas39

CAPÍTULO 4

Quando é necessário investigar com exames complementares?49

CAPÍTULO 5

Como tratar os diferentes tipos de crises, epilepsias e síndromes epiléticas?75

CAPÍTULO 6

Manejo do estado de mal epilético: crianças e adultos.....91

CAPÍTULO 7

Quais cuidados específicos se deve adotar com crianças com epilepsia?99

CAPÍTULO 8

Cuidados específicos para mulheres com epilepsia.....111

CAPÍTULO 9

Quais as vantagens e desvantagens dos novos fármacos anticrises?129

CAPÍTULO 10

Quais são os principais riscos de interações medicamentosas com fármacos anticrises e como as evitar?149

CAPÍTULO 11

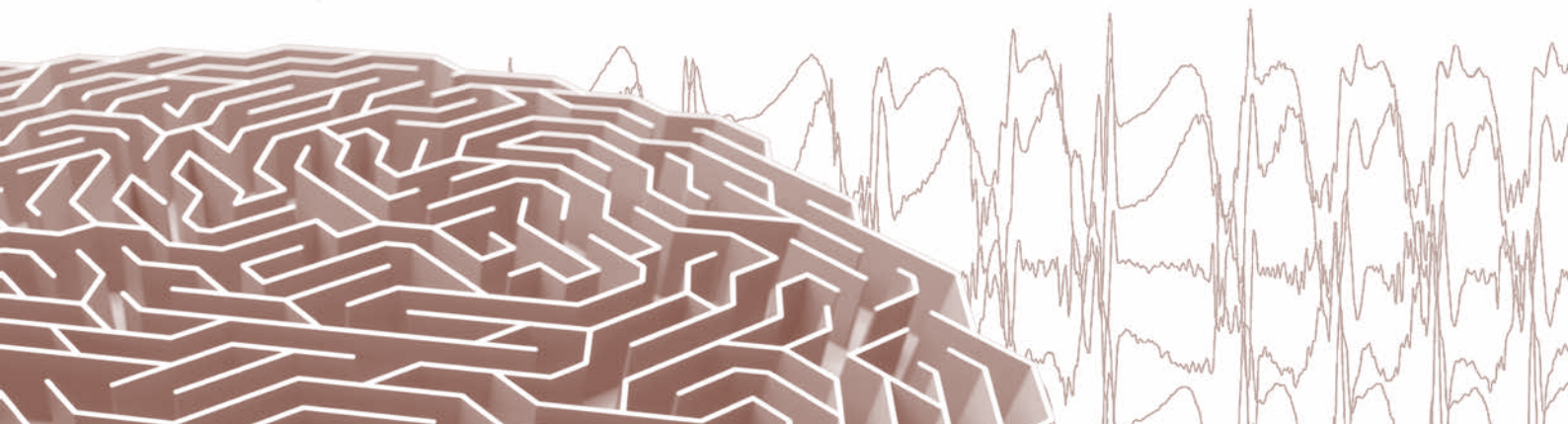
Cuidados no tratamento ambulatorial da epilepsia nas comorbidades sistêmicas - Insuficiências renal e hepática161

CAPÍTULO 12	
Comorbidades psiquiátricas em epilepsia: como manejar?.....	175
CAPÍTULO 13	
Como melhorar a adesão ao tratamento das epilepsias	193
CAPÍTULO 14	
Quando referenciar o paciente com epilepsia a um centro terciário de epilepsia?	201
CAPÍTULO 15	
O que pode ser feito quando as crises não controlam com medicamentos?	
Cirurgia de epilepsia e neuromodulação.....	207
CAPÍTULO 16	
Dieta cetogênica para o tratamento das epilepsias	217
CAPÍTULO 17	
Crises epilépticas no ambiente hospitalar	231
CAPÍTULO 18	
Quando é seguro suspender a medicação?	241
CAPÍTULO 19	
Meu paciente com epilepsia quer dirigir: quais são os riscos e como conseguir isso?	253
CAPÍTULO 20	
Aspectos psicossociais das epilepsias: empregabilidade, direitos sociais e reabilitação	265
CAPÍTULO 21	
Crises epilépticas nas nefropatias aguda e crônica	275
CAPÍTULO 22	
Como evitar erros médicos para pessoas com epilepsia?	289
CAPÍTULO 23	
O ato médico.....	303

O que é epilepsia? A importância da nova classificação das crises e síndromes epiléticas

Nathália Stela Visoná de Figueiredo

Elza Márcia Targas Yacubian



O que é epilepsia? Por que diferenciar crises focais e generalizadas?

Definição de crise epiléptica e epilepsia

Crise epiléptica é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas súbitos, como alterações da consciência/perceptividade ou eventos motores, sensitivos e/ou sensoriais, autonômicos ou psíquicos, involuntários percebidos pelo paciente ou por um observador, decorrentes de atividade dos neurônios no cérebro síncrona ou excessiva.¹

Epilepsia é uma doença do cérebro crônica em que há a predisposição persistente para gerar crises epilépticas recorrentes.²

Para o diagnóstico de epilepsia, é preciso que o paciente preencha uma das seguintes condições, conforme definição operacional ou prática de epilepsia pela Liga Internacional Contra a Epilepsia ou International League Against Epilepsy (ILAE):²

- Pelo menos duas crises epilépticas não provocadas (ou duas crises reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas.
- Uma crise epiléptica não provocada (ou uma crise reflexa) associada à ocorrência de uma nova crise estimada em pelo menos 60% ocorrendo nos próximos dez anos.
- Diagnóstico de síndrome epiléptica: conjunto de características clínicas (história, tipos de crises epilépticas, modos de ocorrência dessas crises e achados neurológicos e psicológicos, por exemplo) e eletroencefalográficas, muitas vezes corroboradas por achados etiológicos específicos (estruturais, genéticos, metabólicos, imunológicos ou infecciosos), que podem ser verificados por outros métodos diagnósticos complementares (como tomografia computadorizada, ressonância magnética do encéfalo e bases genéticas).

Por que é necessário saber diferenciar as crises focais das generalizadas?

O primeiro passo na definição do tipo de crise epilética é definir se é focal ou generalizada, o que se refere ao início da crise do ponto de vista semiológico. Como se observa na figura 1, as crises focais (A) têm origem em redes neurais limitadas a um hemisfério cerebral, podendo ser restritas a esse hemisfério ou, ainda, distribuídas mais amplamente, logo após seu início, quando evoluem para tônico-clônicas bilaterais. Já as crises generalizadas (B), embora tenham início em algum ponto da rede neural, muito rapidamente envolvem e distribuem-se em redes pelos dois hemisférios cerebrais, o que as diferencia das primeiras.³

Sempre se deve diferenciar crises epiléticas focais de generalizadas. Para isto, levam-se em conta a história clínica e os exames que podem apoiar a observação clínica (como a ocorrência de uma lesão estrutural focal vista na ressonância de crânio, por exemplo).

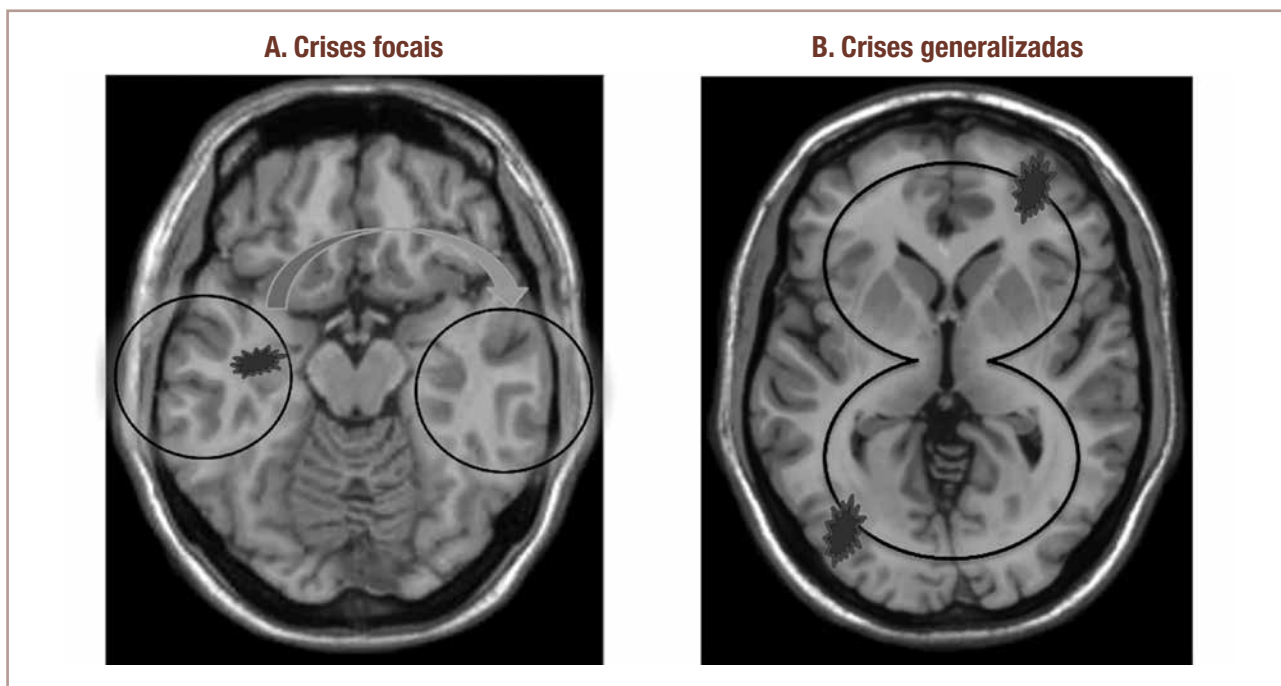


Figura 1. Crises focais *versus* crises generalizadas: redes neurais envolvidas.⁴

A importância de se classificar as crises epiléticas em focais *versus* generalizadas se deve aos seguintes fatores:

- Auxiliar a determinar o processo patológico subjacente, inclusive na indicação da realização de exames para auxílio diagnóstico.
- Definir a melhor modalidade e a duração do tratamento.
- Melhorar a indicação de fármacos anticrises e de outras modalidades terapêuticas.
- Sugerir um tratamento particular, a depender do tipo de crise epilética.
- Evitar a indicação de fármacos anticrises que piorem o controle de crises epiléticas, como bloqueadores de canais de sódio para as crises generalizadas.
- Ajudar a estabelecer o prognóstico da epilepsia.
- Guiar orientações e possíveis restrições na vida diária, como em atividades laborais e direção veicular.

Como diferenciar os tipos de crises epiléticas?

No primeiro passo da classificação das crises epiléticas, é preciso definir se seu início é focal ou generalizado. Porém, em casos em que não se consegue definir seu início em um primeiro momento ou naqueles em que ainda há dúvidas sobre os detalhes do evento paroxístico, que é entendido como uma possível crise epilética, tanto por informações incompletas (sem observadores externos para relatar o que ocorreu durante o evento, por exemplo) como por sua natureza incomum, deve-se posterior e necessariamente realizar sua reclassificação em focais ou generalizadas. Portanto, são quatro grupos de crises epiléticas⁴ (Figura 2): crises focais; crises generalizadas; crises de início desconhecido; crises não classificadas.

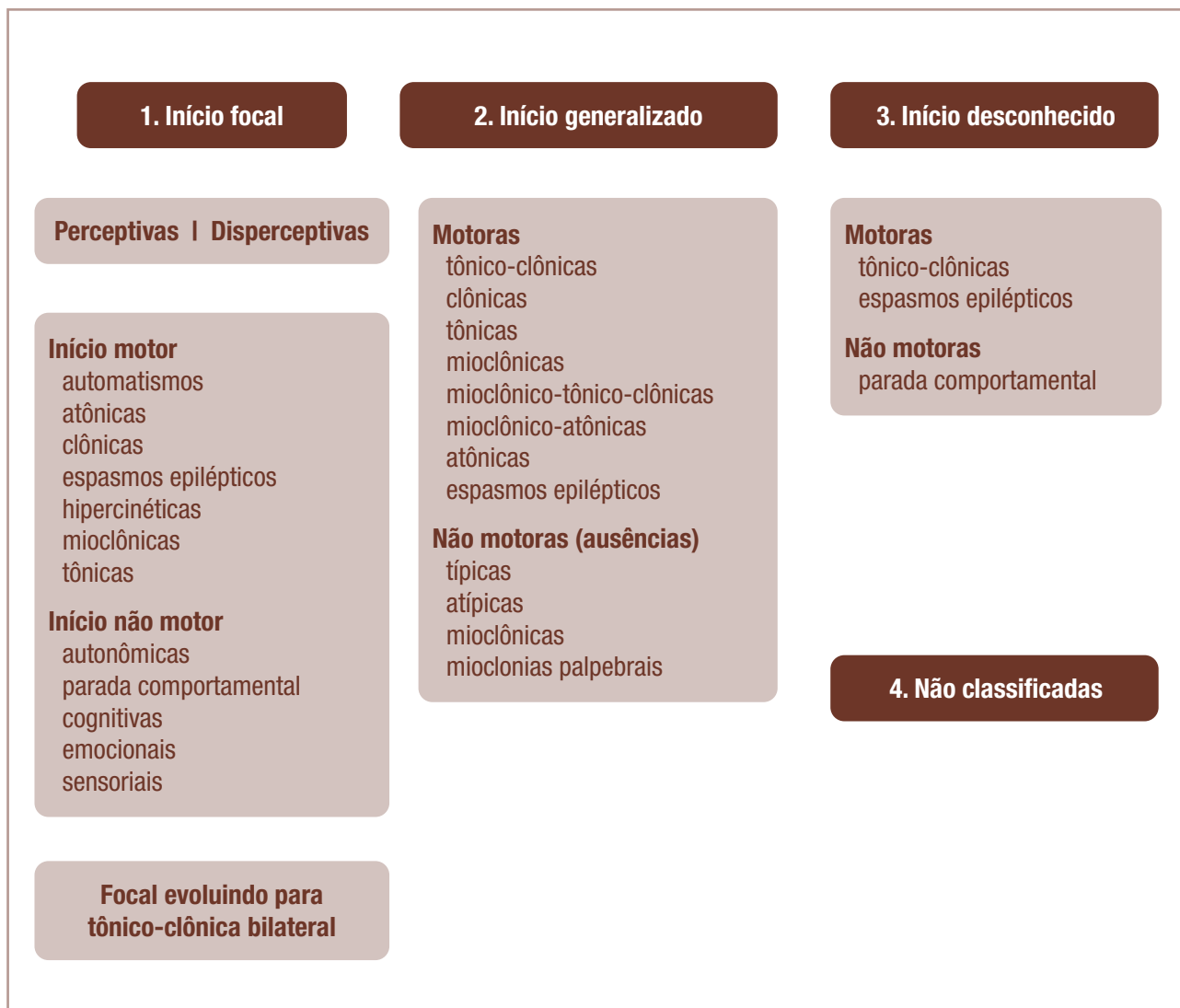


Figura 2. Classificação das crises epiléticas pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (2017).

Crises epilépticas focais: são o tipo de crise epiléptica mais comum.^{4,5} Depois da definição do início da crise como focal, o passo seguinte obrigatório é verificar como está a perceptividade/consciência da pessoa, ou seja, se há seu comprometimento ou não. Após isto, deve-se, ainda, verificar se há componentes motores ocorrendo ou não durante a crise epiléptica. Desta forma, as crises focais são divididas em perceptivas ou dis-perceptivas e, posteriormente, em motoras ou não motoras:

- perceptivas (traduzidas do inglês, *focal aware seizures*), quando a percepção de si próprio e do meio ao redor é preservada (Vídeo 1),⁶ e disperceptivas ou com comprometimento da percepção (*focal impaired awareness seizures*), quando a percepção é comprometida (Vídeo 2).⁷ O termo “percepção” foi usado como tradução de *aware* (ciência de si e do meio ao redor), sendo este o aspecto da consciência usado para avaliar o paciente durante a ocorrência de uma crise epiléptica. Em geral, as crises focais duram, em média, de um a três minutos.^{4,5}
- motoras e não motoras, que compreendem os vários tipos de manifestações semiológicas dessas crises epilépticas. É muito importante definir se a crise epiléptica focal é motora ou não motora - em geral, o paciente ou um observador externo (testemunha) tem mais facilidade para reconhecer os componentes motores de uma crise, mais do que aqueles não motores.
- São exemplos de manifestações semiológicas motoras (Vídeo 3):⁶
 - clonias: movimentos ritmados e sustentados, como “sacudidas”, que envolvem as regiões mais distais sobretudo nos membros ou em um membro ou em um lado do corpo. No entanto, pode haver propagação sucessiva para partes do corpo próximas ao local de início, o que é chamado de crise jacksoniana.⁵
 - mioclonias: contrações musculares breves, abruptas e irregulares, como “choques nos braços”, por exemplo, que ocorrem sobretudo pela manhã após o despertar e podem levar o paciente a derrubar ao chão o que estava na mão, como escova de dente, xícara de café, entre outros itens.⁵
 - componente tônico: aumento do tônus muscular fazendo os membros ficarem enrijecidos (contraídos), podendo essa contração muscular durar de segundos a até minutos.⁵
 - atonias: perda ou diminuição súbita do tônus muscular da cabeça, tronco, mandíbula ou membros, podendo levar a quedas da cabeça e até mesmo da própria altura (chamadas crises de queda ou *drop attacks*).⁴

◦ Além disso, pode haver também manifestações motoras do tipo hipercinéticas (pedalar, propulsão da pelve, pular ou movimento de rolamento), automatismos (movimentos dos lábios, língua, boca, de mastigação, de engolir, piscamentos, de manipulação das mãos ou perseveração motora), paralisia (perda de movimento) e paresia (redução do movimento) dos membros; disartria ou anartria (dificuldade parcial ou total na articulação da fala); versão geralmente dos olhos ou da cabeça (ou outras partes do corpo), sendo este um movimento de torção (não natural), que geralmente é contralateral ao córtex em que a crise se iniciou; ou, ainda, envolvimento motor bilateral geralmente com posturas assimétricas, chamadas de crise com postura do esgrimista ou com postura da figura do quatro (levando à extensão do membro superior contralateral e à flexão do membro superior ipsilateral ao córtex em que houve o início da crise, como observado em crises focais do lobo frontal) (Figura 3).⁴



Figura 3. Crise focal motora tônica assimétrica com postura do esgrimista.

- Já as crises focais com manifestações não motoras podem ser:
 - sensoriais (Vídeo 4):⁶ o paciente percebe alterações na sensibilidade ou nos órgãos sensoriais. Podem ser somatossensoriais (formigamento, dormência, sensação de choque elétrico, dor, sensação ou desejo de mover uma parte do corpo, mas sem a ocorrência de movimentação), visuais (luzes piscantes, escotomas, amaurose, padrões visuais simples), auditivas (zumbido, toque de campainha, bateria, tons únicos), olfatórias (odores e cheiros geralmente desagradáveis que estão relacionados com o lobo temporal mesial ou regiões orbitofrontais), gustatórias (gostos ácidos, amargos, salgados, doces ou metálicos que estão relacionados com a ínsula e a região parietal opercular), vestibulares (tontura, vertigem ou sensação de rotação que estão relacionadas com o córtex parietal, a junção temporoparietoccipital ou o córtex parietotemporal), entre outros.⁴

- Além disso, pode haver também manifestações não motoras dos tipos cognitivas (relacionadas com alucinações visuais, quando há envolvimento do lobo occipital, ou auditiva, quando é envolvido o lobo temporal lateral, além de *déjà vu* ou *jamaís vu*, em que há sensação, respectivamente, de familiaridade ou estranheza com o momento vivenciado); autonômicas (palpitações, taquicardia ou bradicardia, palidez ou rubor, sensação epigástrica, náuseas ou vômitos, sendo os últimos três relacionados com o lobo temporal mesial); emocionais (crises de risos ou gelásticas e de choro ou dacrísticas relacionadas com alterações anatômicas na região do hipotálamo, como hamartomas); de parada comportamental (tipo específico de crise em que a redução da propensão à movimentação é o que predomina durante toda a crise).⁴
- Por fim, pode haver uma distribuição mais amplamente da crise com início focal, o que se denomina crise focal evoluindo para tônico-clônica bilateral. Mais do que um tipo unitário de crise epiléptica, reflete um padrão de propagação, mas é uma apresentação tão comum e importante na prática clínica que sua determinação em separado é necessária.⁴

Crises epilépticas generalizadas: sempre levam à alteração da perceptividade/consciência, o que já está subentendido na sua classificação. Crises generalizadas são também subdivididas em crises motoras e em não motoras (ausências).

- As crises generalizadas motoras⁴ também podem ter manifestações semiológicas dos tipos clonias, mioclonias (Vídeo 5),⁶ componente tônico, atonia ou, ainda, uma combinação entre elas, como na crise mioclônico-tônico-clônica (Vídeo 6),⁶ tipicamente encontrada na epilepsia mioclônica juvenil, que é uma síndrome epiléptica que se inicia em adolescentes/adultos jovens e pode ser desencadeada por estímulos luminosos.⁵
- Existem ainda os espasmos epilépticos (Vídeo 7),⁶ em que há flexão (“movimento de abraço”) ou extensão (“abrir os braços”) ou flexoextensão (uma combinação dos anteriores) súbita das regiões proximais dos membros ou do tronco, durando segundos, e vários desses movimentos acontecendo um seguido do outro (o que se chama de salvas), geralmente mais frequentes ao despertar. Ocorrem bilateralmente, mas podem ser simétricos ou assimétricos, a depender de seu início, se generalizado ou focal, respectivamente.⁵ Os espasmos epilépticos ocorrem principalmente na síndrome dos espasmos epilépticos infantis, anteriormente chamada síndrome de West, que é encontrada em lactentes (até 2 anos de idade), que apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, o qual é impactado negativamente com a maior ocorrência dessas crises, tornando imperativo o seu pronto tratamento por ser uma emergência neurológica nessa idade.^{7,8}

- As crises de ausências são crises generalizadas por definição e devem, obrigatoriamente, ser diferenciadas das crises focais disperceptivas, o que influencia diretamente o melhor tratamento medicamentoso a ser instituído.⁴ Existem vários tipos de ausências (típicas, atípicas, mioclônicas e com mioclônias palpebrais).
 - ausências típicas (Vídeo 8):⁶ têm início e término abruptos, duração média de 10 a 20 segundos, em que há perseveração de comportamentos imediatamente anteriores ao início da ausência típica, podendo ocorrer ainda movimentos clônicos das pálpebras, cabeça, sobrancelhas, queixo e regiões periorais da face, bem como automatismos orais e manuais. Crianças em idade escolar começam a apresentar esse tipo de crise que ocorre muitas vezes em um mesmo dia, podendo levar a dificuldades escolares, o que é percebido pelos professores que relatam que essas crianças “vivem no mundo da lua”. Logo, sua maior ocorrência é na população infantojuvenil, como nas epilepsias com ausências da infância e juvenil.⁹⁻¹¹
 - ausências atípicas (Vídeo 9):⁶ têm um início menos abrupto e o paciente pode continuar a atividade que estava fazendo antes do início da crise, porém com execução de forma mais lenta e errática. Geralmente estão associadas com outros componentes, como perda gradual de tônus muscular da cabeça, tronco e membros, levando a quedas. Em geral, indivíduos com esse tipo de crise epilética têm deficiência intelectual associada.¹² Ocorrem mais na síndrome de Lennox-Gastaut, uma síndrome epilética que pode ser encontrada em crianças a partir de 2 anos de idade.^{9,10}

Regras para classificar as crises epiléticas ⁶	
<ul style="list-style-type: none"> • Ao classificar crises e decidir se têm início focal ou generalizado, o médico deve usar o intervalo de confiança de 80%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deve-se acrescentar a descrição de outros sinais e sintomas ao tipo de crise inicial (por exemplo, quando a crise apresenta uma sucessão de outros sinais e sintomas ao longo de sua duração e até seu término).
<ul style="list-style-type: none"> • Se a percepção (aspecto da consciência) é comprometida em qualquer ponto durante uma crise focal, será classificada como crise focal disperceptiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • É possível usar exames complementares para a classificação.
<ul style="list-style-type: none"> • O primeiro sinal ou sintoma proeminente de uma crise focal deve ser usado para sua classificação, com exceção da parada comportamental transitória. Observação: uma crise focal somente será considerada crise de parada comportamental se esse sintoma for a característica mais proeminente de toda a crise. 	<ul style="list-style-type: none"> • Crises podem inicialmente ser não classificadas por informação inadequada ou incapacidade de inseri-las em outras categorias.

Por sua vez, a Classificação das Epilepsias de 2017^{12,13} (Figura 4) funciona como um sistema de níveis com os fatores etiológicos sendo considerados em conjunto.

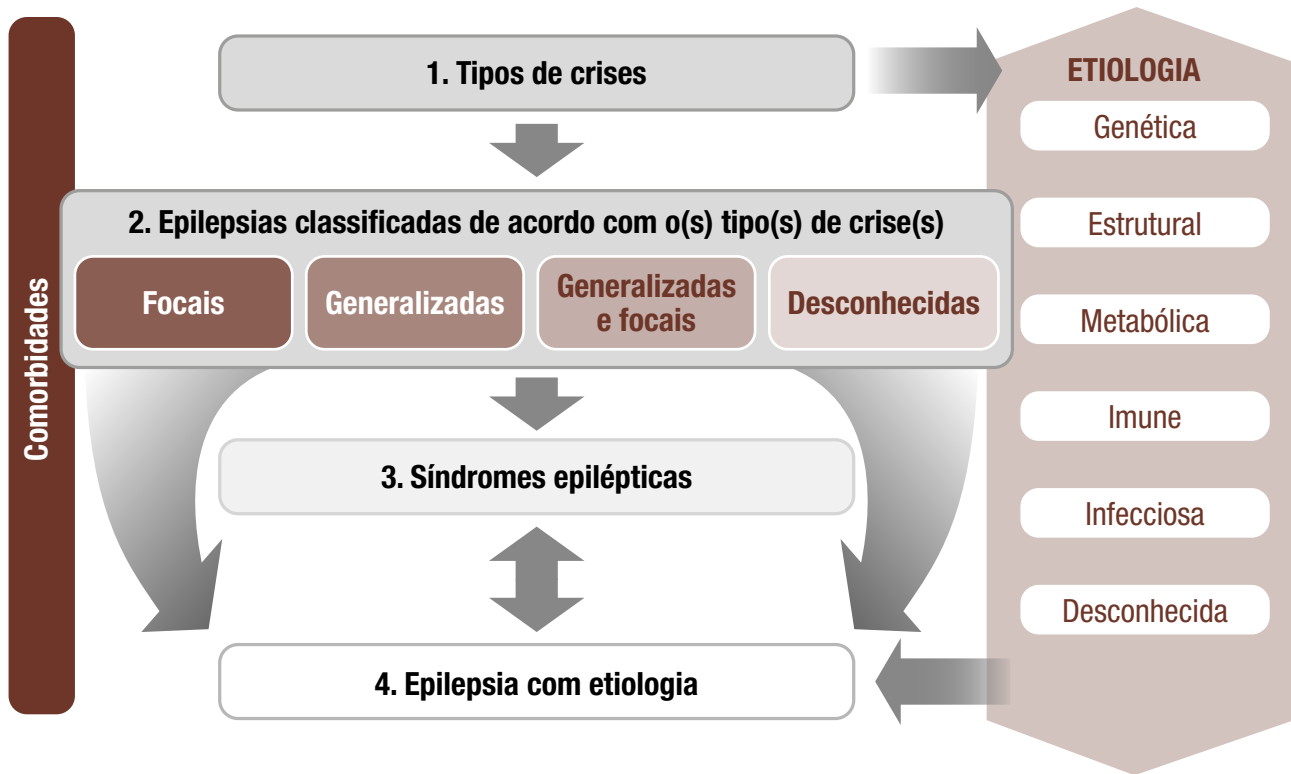


Figura 4. Classificação das epilepsias pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (2017).

- **Nível 1 (primeiro passo):** estabelecer se um determinado evento paroxístico é uma crise epilética. Uma vez que esse diagnóstico tenha sido estabelecido clinicamente (ou com o auxílio de exames auxiliares, como eletroencefalograma, videoeletroencefalograma ou ambos), o próximo passo será classificar o(s) tipo(s) de crise(s). Algumas vezes não é possível avançar o nível de diagnóstico, pois, em determinadas situações, como quando se está diante de uma primeira crise epilética, não se dispõe de informações para prosseguir para os próximos níveis.¹⁴

- **Nível 2:** considerar a epilepsia com base no(s) tipo(s) de crise(s). As epilepsias deverão ser classificadas como: 1. focais; 2. generalizadas; 3. focais e generalizadas (quando ambos os tipos de crises estiverem presentes); 4. desconhecidas (quando for impossível classificar as crises como focais ou generalizadas em um primeiro momento, devendo ser reclassificadas, assim que possível, em um dos outros tipos).¹⁴
- **Nível 3:** estabelecer, quando possível, o diagnóstico de uma síndrome epilética, ou seja, um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas, muitas vezes apoiado por achados etiológicos e uma variedade de comorbidades específicas.¹⁴ Em 2022, a ILAE definiu critérios para 39 síndromes epiléticas, que permitem seu melhor diagnóstico, sobretudo pelos especialistas.⁹
- **Nível 4:** neste nível, é possível chegar ao diagnóstico de sua etiologia. A epilepsia tem muitas causas possíveis, havendo seis grupos etiológicos: 1. genética; 2. estrutural; 3. metabólica; 4. imune; 5. infecciosa; 6. desconhecida. Por exemplo, pode ocorrer em pessoas com histórico de intercorrências no nascimento/parto, com lesão encefálica (por traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral), ou ainda ser genética. É fundamental estabelecer a etiologia das epilepsias. Porém, há também pessoas em que não é possível identificar a causa. Em outros casos, pode haver mais de uma etiologia para uma mesma epilepsia, podendo ter duas etiologias, por exemplo, uma estrutural e outra genética, como ocorre na esclerose tuberosa.¹⁴
- **Comorbidades:** pessoas com epilepsia podem apresentar várias comorbidades possíveis, as quais podem ser encontradas em qualquer forma das doenças epiléticas e contribuir até mesmo para seu diagnóstico etiológico, além de influenciarem a qualidade de vida dessas pessoas, por vezes mais do que a ocorrência das próprias crises epiléticas em si. Alguns exemplos de comorbidades em epilepsia são dificuldades de aprendizagem, deficiência intelectual, transtornos psiquiátricos (como depressão, transtorno de uso de substâncias, mais risco de suicídio, entre outros) e comportamentais (como transtorno do espectro autista), mais risco de mortalidade (por exemplo, morte súbita e inesperada em epilepsia ou do inglês, SUDEP - *Sudden Death in Epilepsy*).^{14,15}

Vídeos para ilustrar crises focais e generalizadas

A ILAE tem o site www.epilepsydiagnosis.org que serve como manual diagnóstico e disponibiliza gratuitamente, por meio de cadastro simples, o acesso a vídeos que ilustram os tipos de crises epiléticas:⁶

 Vídeo 1 – Crises focais perceptivas	 Vídeo 2 – Crises focais disperceptivas	 Vídeo 3 – Crises focais motoras
		
 Vídeo 4 – Crises focais não motoras sensitivas	 Vídeo 5 – Crises generalizadas mioclônicas	 Vídeo 6 – Crise generalizada mioclônico-tônico-clônica
		
 Vídeo 7 – Espasmos epiléticos	 Vídeo 8 – Crises de ausências típicas	 Vídeo 9 – Crises de ausências atípicas
		

Principais perguntas sobre crises epiléticas e epilepsias

Qual é a diferença entre crise epilética e epilepsia?

A crise epilética é um evento paroxístico de causa neurológica; já a epilepsia é uma doença do cérebro. Para o diagnóstico de epilepsia, é necessária a recorrência de crises epiléticas de forma espontânea, aleatória e imprevisível.^{1,16} O(s) tipo(s) de crise(s) epilética(s) será(ão) fundamentai(s) para a definição do tipo de epilepsia.¹⁶

Uma crise epilética pode ocorrer apenas em pessoas com epilepsia?

Não. Qualquer cérebro pode gerar uma crise epilética. Ao longo da vida, é possível que ocorra uma crise epilética em qualquer pessoa que não necessariamente tenha o diagnóstico de epilepsia. Isto se dá, pois as crises epiléticas podem ocorrer por alterações agudas (crises provocadas), sejam sistêmicas, como febre, alterações na glicemia, desidratação etc., sejam neurológicas (crises sintomáticas agudas), como traumatismo crânioencefálico, acidente vascular cerebral, entre outras. As crises epiléticas são imprevisíveis e podem ocorrer em qualquer idade e em diversas condições.¹⁷

Quais indivíduos apresentam mais chance de ter epilepsia?

Qualquer pessoa pode ter epilepsia, independentemente da idade, sexo, etnia e cultura.² A epilepsia tem múltiplas causas e pode se dever a alterações infecciosas (a causa de epilepsia mais comum no mundo, sobretudo em razão de infecção por malária e neurocisticercose), estruturais (decorrentes de sequelas cerebrais após traumatismo crânioencefálico e acidente vascular cerebral, ou malformações cerebrais etc.), genéticas (relacionadas com mutações genéticas, mas não necessariamente são hereditárias ou herdadas), metabólicas (como na deficiência de piridoxina, porfiria etc.) e imunes (relacionadas com processos imunomediados no sistema nervoso central).^{16,18}

Qual é o intervalo mínimo entre a ocorrência de duas crises epiléticas para se considerar o diagnóstico de epilepsia?

Tradicionalmente, epilepsia é definida pela ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas, separadas por um intervalo de mais de 24 horas, o que autorizaria o médico a propor o início do tratamento medicamentoso da epilepsia. Porém, quando essas crises ocorrem dentro desse período, mesmo que assumam a forma de cri-

ses subentrantes (uma seguida da outra) ou estado de mal epiléptico (definido com uma crise que dura mais do que cinco minutos), isto não é suficiente para o diagnóstico de epilepsia.¹⁸

Algumas perguntas sugeridas pela Organização Mundial da Saúde que podem ser feitas ao paciente que está sendo avaliado com suspeição diagnóstica de epilepsia para tentar melhor definir o seu quadro são: “Qual é a frequência dos episódios?”; “Quantos episódios ocorreram no último ano?”; “Quando foi o último episódio?”.²

Por que se estabeleceu o risco de recorrência de pelo menos 60% após a primeira crise epiléptica como um critério para o diagnóstico de epilepsia?

O risco de recorrência de crises é progressivamente maior a partir da primeira crise. Após duas crises, o risco de uma terceira já é acima de 60%, o que permanece acima desse nível a partir de então.¹³ Certamente, a demonstração de uma lesão estrutural encefálica definida (na neuroimagem ou por sinais vistos no exame físico neurológico) e/ou a presença de uma alteração eletroencefalográfica evidente por ocasião da primeira crise representam elementos que autorizam o médico a iniciar o tratamento medicamentoso.¹⁸

O que são crises provocadas?

As crises provocadas são aquelas que ocorrem quando há alguma situação que leva a alterações elétricas cerebrais transitórias, mas, se for retirada ou tratada, não haverá aumento da chance de recorrência das crises (por exemplo, hipo ou hipernatremia levando à ocorrência de crises provocadas em um idoso).^{1,18}

O que são crises sintomáticas agudas?

As crises sintomáticas agudas são aquelas que têm uma relação temporal muito próxima com a ocorrência de um acometimento agudo no sistema nervoso central que pode ser de qualquer etiologia (metabólico, tóxico, estrutural, infeccioso ou inflamatório). As principais causas de crises sintomáticas agudas são traumatismo cranioencefálico e acidente vascular cerebral, sobretudo nos primeiros sete dias após sua instalação. Neste momento, ainda não é possível fazer o diagnóstico de epilepsia. Porém, sobretudo nessas condições citadas anteriormente e que levam a alterações estruturais no encéfalo, há mais chance de a pessoa ter epilepsia futuramente.¹⁹

O que são crises reflexas?

Uma crise é denominada reflexa quando sua ocorrência está claramente relacionada a um estímulo externo ou a uma atividade do indivíduo. O estímulo precipitante pode ser simples (lampejos luminosos) ou elaborado

(uma música). Da mesma forma, a atividade também pode ser simples (um movimento), elaborada (ler ou jogar xadrez) ou ambas (ler em voz alta).¹⁸ Esse tipo de crise epilética é encontrado em algumas epilepsias como a com crises induzidas pela leitura.¹⁹

Quais são os gatilhos para a ocorrência de uma crise epilética em pessoas com epilepsia?

Nas pessoas com epilepsia, podem desencadear uma crise epilética se: esquecer de tomar o fármaco anti- crise, privação de sono, estresse, sensibilidade à luz ou fotoestimulação, uso de álcool ou outras substâncias de abuso, entre outros. Tais condições favorecem a ocorrência de alterações elétricas cerebrais que podem levar à manifestação clínica de uma crise epilética.²⁰

Existe mais de um tipo de crise epilética?

Sim, existem diversos tipos de crises epiléticas, que podem ser focais ou generalizadas, com componentes motores ou não motores (sensitivos e/ou sensoriais, autonômicos ou psíquicos). Durante uma crise epilética, é necessário definir se a pessoa consegue falar e interagir com o outro, responder adequadamente ao que é solicitado, se há alguma postura não esperada em algum momento ou algum movimento anormal, alguma alteração na face ou se há virada da cabeça ou dos olhos para alguma direção, ou, ainda, algum comportamento não esperado.^{6,13}

É possível que a pessoa com epilepsia tenha mais de um tipo de crise epilética?

Sim, há pessoas com epilepsia que apresentam mais de um tipo de crise epilética relacionada com seu tipo de epilepsia.²⁰ O importante é que cada tipo de crise epilética é dito estereotipado, ou seja, apresenta sempre as mesmas características que se repetem sempre que a crise ocorre. A pessoa com epilepsia deve tentar reconhecer o(s) seu(s) tipo(s) de crise(s) epilética(s) e se um ou mais de um está presente.¹³

O que é necessário reconhecer para caracterizar uma crise epilética?

Temporalmente, pode haver um momento anterior (pré-ictal) ou imediatamente relacionado ao início da crise epilética, aquele durante a ocorrência dela (ictal) e o após seu término (pós-ictal). Em alguns tipos de crises epiléticas, o indivíduo indicará que está ocorrendo algo ou saberá que não está se sentindo bem, por exemplo. Durante a crise epilética, o paciente pode ou não estar com a consciência/perceptividade preservada, bem como pode ter alteração da face ou da cabeça, da fala, do corpo (componente motor) ou do comportamento.

Após a crise epiléptica, o paciente pode retornar ao seu basal cognitivo rapidamente ou não, apresentando confusão mental, pode ainda se apresentar cansado, manifestar alterações de fala ou do comportamento residuais ou até mesmo movimentos.²⁰

Como é a evolução dos sinais e sintomas durante uma crise epiléptica com componentes tônico-clônicos, a popularmente conhecida como “convulsão”?

A figura 5 retrata a sequência semiológica observada nesse contexto. Uma apresentação típica nas crises que manifestam componentes tônico-clônicos, as quais podem ter início focal ou generalizado, é a alteração da consciência/perceptividade. Quando o início clínico for focal, haverá uma aura seguida de versão dos olhos e da cabeça para um dos lados (A), seguida da ocorrência de um grito súbito, queda do paciente da própria altura (vista por leigos que testemunham o evento como um desmaio), seguida de enrijecimento do corpo, dos braços e pernas ou o aspecto “tônico” da crise (B), seguido de abalos rítmicos, ou o aspecto “clônico” (C e D), com dificuldade para respirar mais cianose labial, podendo ter a presença de salivação e liberação dos esfíncteres urinário e anal.

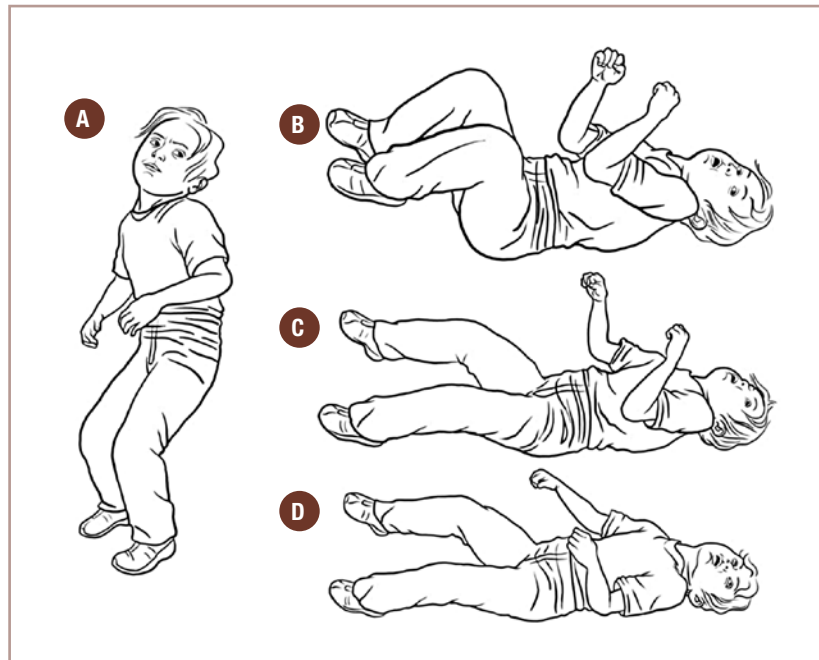


Figura 5. Crise focal motora evoluindo para tônico-clônica bilateral.

Se a fase tônica e/ou clônica for assimétrica, sendo consistente na recorrência das crises, isto também sugerirá início focal.^{12,13} Em geral, esse tipo de crise dura de um a três minutos, sendo popularmente conhecido como “convulsão”, o que é considerado um termo leigo ou não científico.²⁰

Como ocorre a recuperação após uma crise epilética com componentes tônico-clônicos?

O período de recuperação após uma crise epilética que apresente componentes tônico-clônicos, seja de início focal, que evoluiu bilateralmente, seja de início generalizado, a popularmente conhecida como “convulsão”, tem média de duração de 15 a 30 minutos, podendo ser ainda mais prolongada em alguns casos, com presença de sonolência, confusão mental e dificuldade para falar. A pessoa pode apresentar ainda, fadiga, cefaleia e mialgia. Após a crise cessar, pode-se observar mordedura de língua ou de estruturas do interior da boca, podendo ter saída de saliva misturada com sangue (contrariamente ao preconceito advindo da Antiguidade, a epilepsia não é contagiosa, logo não se transmite pelo contato com a saliva do paciente; deve-se ter precaução caso tenha havido saída de sangue, pois este pode conter infecções). Além disso, pode ter tido liberação de esfíncteres urinário e anal durante a crise, sendo observada(s) urina ou fezes. Após o término presumido da crise, é importante avaliar a pessoa perguntando qual é seu nome, onde ela se encontra e pedir que obedeça a um comando simples, como levantar a mão.¹⁷

Quando uma crise epilética pode levar ao coma?

As duas únicas situações em crises epiléticas em que ocorre coma é: após crises focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais ou crises generalizadas motoras tônico-clônicas. É importante ressaltar que as crises focais podem evoluir para crises tônico-clônicas bilaterais que devem obrigatoriamente ser distinguidas das crises generalizadas tônico-clônicas por apresentarem etiologia e tratamento medicamentoso distintos.^{12,13}

Toda crise epilética leva a pessoa a ter alteração da consciência/perceptividade?

Não. Existem crises epiléticas que levam à alteração da perceptividade de si e do meio ao redor, como no caso das crises focais disceptivas. Também há alteração da consciência/perceptividade em todos os tipos de crises generalizadas, sejam motoras, sejam as ausências. Por outro lado, pessoas apresentando crises focais perceptivas, com componentes motores ou não, acabam mantendo a perceptividade/consciência durante a crise.²¹ É muito importante definir se a pessoa teve alteração da consciência/perceptividade ou não durante uma crise epilética, pois isto tem importância direta no potencial risco que essa crise pode trazer para o indivíduo ao se tratar de morbidade e mortalidade (risco de acidentes, por exemplo).

Como é a evolução dos sinais e sintomas durante uma crise epilética focal com início no lobo temporal?

As crises epiléticas que se iniciam no lobo temporal são focais e podem ou não ter comprometimento da percepção (Figura 6). As crises focais perceptivas podem ser: 1. autonômicas: sensação epigástrica

ascendente, desconforto abdominal, náusea, vômito, palidez, rubor, taquicardia (A); 2. cognitivas: *déjà vu* e *jamais vu*; 3. emocionais: de medo; 4. sensoriais: olfatória e gustatória (odor e sabor desagradáveis). Já as crises focais disperceptivas têm alteração da perceptividade (B), podendo se iniciar perceptivas ou não, e evoluem com automatismos (com a mão, de mastigar ou engolir, movimentos dos lábios ou da língua) ipsilateral ao córtex em que houve o início da crise (C), seguidos de distonia em membro superior contralateral (D), desvio ocular e cefálico ipsilateral e, após, versões (movimentos torcionais) cefálica e ocular contralateral.

Se a fala for preservada, as crises se originaram no hemisfério não dominante ou geralmente do lado direito do cérebro, enquanto a afasia ocorre naquelas do hemisfério dominante ou lado esquerdo. Toda essa sequência semiológica dura em torno de um a cinco minutos. Ao término da crise focal disperceptiva, o paciente pode roçar/coçar o nariz com a mão ipsilateral (E) e apresentar confusão mental com duração de minutos, além de alteração na fala em crises do hemisfério dominante. Essa crise pode evoluir para tônico-clônica bilateral, mas é incomum.^{12,13} Tais características semiológicas ocorrem na epilepsia temporal mesial com esclerose hipocampal, que é a epilepsia focal mais frequente em adultos.²⁰

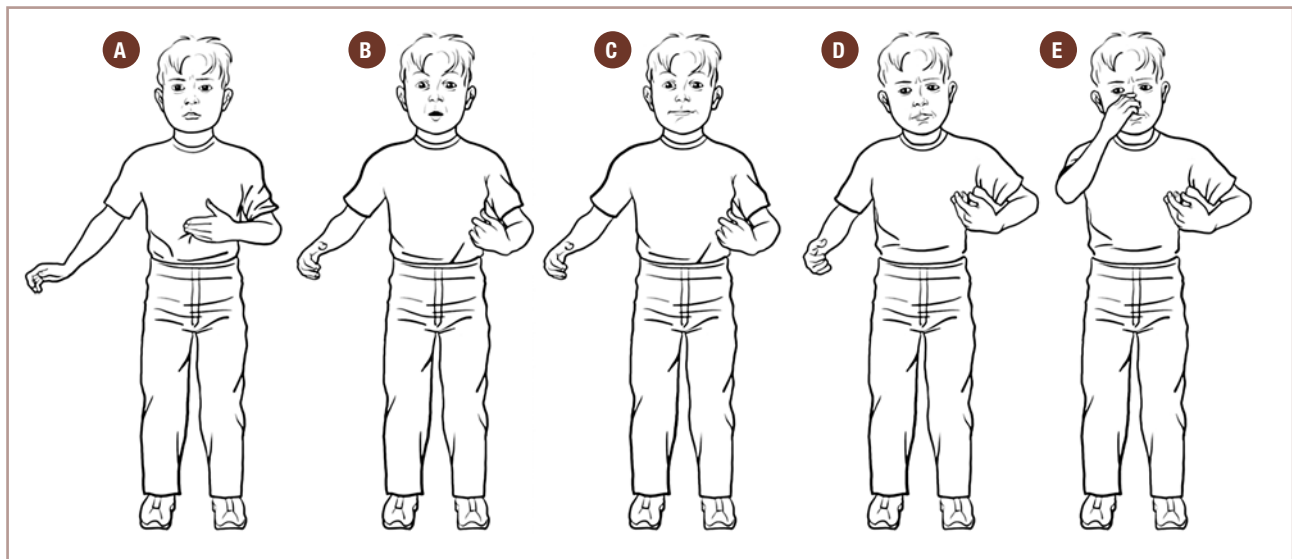


Figura 6. Crise focal disperceptiva com início no lobo temporal.

É permitido usar dados de exames complementares para ajudar a definir o tipo de crise epilética?

Sim. O uso de exames complementares pode auxiliar a definição do tipo de crise epilética e, posteriormente, o tipo de epilepsia. Sobretudo no caso de crises focais, a propedêutica armada com o emprego de ressonância pode contribuir para a melhor caracterização de lesões encefálicas. Porém, é importante reafirmar que a clínica apresentada pelo paciente deve sempre guiar a investigação complementar do encéfalo com outros exames. Por exemplo, o uso de eletroencefalograma pode ser otimizado com base na suspeição clínica do tipo de crise epilética, direcionando melhor quais provas de ativação (fotoestimulação e hiperventilação) a serem aplicadas àquele paciente ou qual seria o melhor momento para sua realização (em sonolência, sono ou vigília, com ou sem despertar), a depender da síndrome epilética em questão (como na dos espasmos epiléticos infantis).^{8,12}

Por que é necessário investigar a causa (etiologia) da epilepsia?

É sempre necessário investigar as causas da epilepsia para auxiliar o melhor tratamento a ser implementado ao paciente, sobretudo do ponto de vista medicamentoso – há fármacos anticrises mais indicados para crises epiléticas focais e outros para as generalizadas. Portanto, é fundamental avaliar durante a entrevista e anamnese do paciente fatores de risco para epilepsia, como alterações perinatais (asfixia ou complicações no parto), histórico de traumatismo cranioencefálico, infecções prévias no sistema nervoso central (neurocisticercose, meningoencefalite etc.) e histórico familiar de crises epiléticas. Mais ainda, a realização de um bom exame neurológico visando identificar déficits focais, como assimetrias de força motora ou de reflexos tendinosos profundos, é mandatória.¹⁸

É possível que um indivíduo tenha sua epilepsia resolvida ao longo da vida?

Sim. A epilepsia resolvida é a condição em que indivíduos tiveram uma epilepsia relacionada a uma determinada faixa etária e, agora, ultrapassaram essa idade (por exemplo, epilepsia com ausências da infância),^{10,11} ou tiveram a última crise há mais de dez anos e estão há pelo menos cinco anos sem tratamento com fármacos anticrises.¹⁶

O que são crises não epiléticas psicogênicas ou funcionais?

São eventos não considerados epiléticos que devem ser diferenciados desses últimos. Geralmente estão relacionados com um fator desencadeante relacionado com estresse. Tais episódios tendem a ser prolongados e podem incluir abalos arrítmicos do corpo (ditos fora de fase), os olhos do paciente permanecem fechados durante sua ocorrência e pode haver, frequentemente, movimentos de impulsão pélvica (chamados de basculação do quadril). Após seu término, a recuperação do paciente é geralmente rápida.¹⁸

Referências bibliográficas

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
5. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
6. ILAE. International League Against Epilepsy. *Epilepsy Diagnosis.org – Diagnostic manual* [online]. Disponível em: <https://www.epilepsydiagnosis.org>. Acesso em: 14 Apr. 2024.
7. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
8. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
9. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1333-48.
10. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
11. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99.
12. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
13. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
14. Epilepsy Foundation of America Working G. *Epilepsy Learning Portal* [online]. Accessed 14 Apr. 2024.
15. Bertinat A, Kerr M, Cramer JA, et al. Living safely with epilepsy: a key learning review. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):364-80.
16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
17. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(7):429-34.
18. MI-mhGAP. *Manual de intervenções para transtornos mentais, neurológicos e por uso de álcool e outras drogas na rede de atenção básica à saúde. Versão 2.0*. Brasília, DF: Organização Pan-Americana, 2018.
19. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):26-49.
20. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74.
21. Fisher O, Benson RA, Wayte S, et al. Multimodal analysis of the effects of dexamethasone on high-altitude cerebral oedema: protocol for a pilot study. *Trials*. 2019;20(1):604.

Como manejar a primeira crise epiléptica

Gabriel Ferri Baltazar

Lucas Scárdua Silva

Clarissa Lin Yasuda



Introdução

A ocorrência de uma crise epiléptica (nome técnico da chamada “crise convulsiva” ou “convulsão”)¹ é um evento expressivo, que, por vezes, suscita condutas e terapias desnecessárias que podem ocasionar a morbidade do paciente. É importante, então, compreender a melhor forma de avaliar uma possível crise epiléptica em termos de diagnóstico clínico, investigação e risco de recorrência, a fim de decidir a melhor conduta.^{2,3}

Segundo a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), uma crise epiléptica é definida como “ocorrência de sinais/sintomas transitórios por atividade neuronal anormal, síncrona ou excessiva”.¹ Já o diagnóstico clínico de epilepsia⁴ é feito no momento em que a chance de recorrência de crises supera 60%. Isto ocorre em três situações:

- Pelo menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas.
- Uma crise não provocada com um exame de imagem alterado (tomografia ou ressonância com tumor, acidente vascular cerebral, sinais de trauma ou outras alterações).
- Diagnóstico de síndrome epiléptica.

Assim, nem sempre a ocorrência de uma crise epiléptica isolada preenche critérios suficientes para o diagnóstico imediato de epilepsia.⁵ Desta forma, é importante estruturar o atendimento e a abordagem inicial ao paciente que apresenta uma primeira crise. Pode-se seguir três passos:

- Definir se o evento foi, de fato, uma crise epiléptica.
- Estabelecer a etiologia mais provável.
- Decidir se é necessário ou não prescrever um fármaco anticrise (FAC).

Passo 1: definir se o que ocorreu foi uma crise epiléptica

Aproximadamente 17% dos pacientes que se apresentam ao serviço de saúde de urgência com queixa de “crise convulsiva” ou “crise epiléptica”, na verdade, têm *seizure mimickers*, ou seja, outro tipo de evento paroxístico que pode se confundir com crise. Aqui, existem vários diagnósticos diferenciais importantes, por isso é essencial que se obtenha uma anamnese detalhada, com o próprio paciente e com alguém que tenha presenciado as crises (visto que grande parte delas é disperceptiva). O indivíduo também pode apresentar algum grau de alteração do nível de consciência e não conseguir fornecer informações precisas nem confiáveis:

- Questionamentos direcionados ao paciente: sentiu algo antes do evento? Consegue se lembrar do que houve durante o evento? Apresentou sonolência ou algum outro sintoma após?
- Questionamentos direcionados ao acompanhante: início súbito ou progressivo em poucos segundos? Houve manifestação motora? Sintomas lateralizados/dimidiados? Permaneceu de olhos abertos ou fechados? Houve sialorreia ou liberação esfinteriana? Qual foi a duração? Houve alguma alteração pós-ictal (como sonolência, agitação ou afasia)? Retornou ao seu estado normal imediatamente?

Após a anamnese, é importante realizar um exame físico detalhado, buscando caracterizar o nível e o conteúdo de consciência, alterações neurológicas focais e sinais de traumatismos ou mordedura de língua, por exemplo.

Na tabela 1, constam algumas características clínicas que podem auxiliar a diferenciar uma crise epiléptica de outros eventos paroxísticos.

Tabela 1. Características clínicas que podem auxiliar a diferenciar uma crise epiléptica de outros eventos paroxísticos

Síncope	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser situacional (exs.: calor, atividade física, ortostase prolongada) • Normalmente com curta duração • Pós-ictal curta ou sem pós-ictal • Relato comum de sensação de mal-estar ou pressão baixa seguida de escurecimento visual • Normalmente não está associada a manifestações motoras (raramente se manifesta como síncope convulsiva)
Aura migranosa	<ul style="list-style-type: none"> • Duração de vários minutos • Sintomas sensoriais, sem alteração de percepção ou consciência • Seguida de cefaleia do tipo migrânea
Ataque isquêmico transitório	<ul style="list-style-type: none"> • Início súbito • Sintomas negativos (paresia, hipoestesia) • Duração comumente mais prolongada (10 a 60 minutos)
Crise não epiléptica psicogênica⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Olhos fechados/resistência à abertura passiva dos olhos • Movimentos assimétricos de membros • Movimentos de báscula de quadril • Balanço laterolateral da cabeça (movimento de cabeça em negação)

Além destes, outros diagnósticos diferenciais cabíveis incluem distúrbios de movimento (ex.: coreias agudas) e amnésia global transitória.

Passo 2: definir qual a etiologia

Quando a anamnese sugere uma crise epiléptica, é preciso definir a causa dessa crise. Isso é importante, pois é um dos principais fatores para tomar a decisão de prescrever ou não uma medicação.²

Mais uma vez, tudo começa na anamnese. Para um raciocínio ideal e completo, é necessário colher informações detalhadas sobre antecedentes pessoais (incluindo histórico gestacional e desenvolvimento neuropsicomotor) e familiares. Além disso, deve-se perguntar quanto a sintomas associados ou prévios (alteração comportamental, febre, cefaleia), uso de medicações/abuso de substâncias e histórico de doenças neurológicas.

Em relação aos exames complementares, pode-se dividi-los em categorias:

Exames laboratoriais: visam descartar causas infectometabólicas que possam representar causas diretas de crise epiléptica (crise provocada) (Tabela 2).

Tabela 2. Exames laboratoriais

Hemograma, urina I	Infecções sistêmicas
Glicemia capilar	Hipo/hiperglicemia
Perfil eletrolítico completo	Hipo/hipernatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia
Perfil tireoidiano	Hipotireoidismo
Função renal	Encefalopatia urêmica
Função hepática	Encefalopatia hepática
Perfil toxicológico (em casos suspeitos)	Intoxicações diversas

Neuroimagem: deve ser solicitada a todos os indivíduos com uma primeira crise epiléptica (Tabela 3).

Tabela 3. Exames de neuroimagem

Tomografia computadorizada (TC) de crânio (idealmente com contraste)	Em todos os casos, para excluir causas estruturais graves (como acidente vascular cerebral, neoplasia, sangramento, hidrocefalia, abscessos)
Ressonância de crânio (se TC não mostrar alterações)	Em caráter de urgência, quando o paciente apresentar alterações neurológicas focais ao exame físico ou quadro grave No caso de pacientes jovens, com recuperação completa após a crise e sem outros sinais de alarme, pode ser feita ambulatorialmente

Eletroencefalograma (EEG): solicitar com urgência quando o paciente mantiver déficits focais persistentes com TC normal ou rebaixamento do nível de consciência. Embora não seja obrigatório no pronto-socorro, todos os pacientes que apresentarem crises epiléticas deverão realizar EEG, mesmo que ambulatorialmente.

Liquor: deve ser solicitado apenas na suspeita de processos infecciosos ou inflamatórios do sistema nervoso central. Relatos de febre, alteração comportamental ou rebaixamento do nível de consciência, por exemplo, indicam a captação de líquido cefalorraquidiano (LCR) de urgência se não houver outra causa aparente. Nesse contexto, deve ser sempre solicitada neuroimagem previamente ao LCR, a fim de descartar lesões expansivas que cursem com risco de herniação cerebral.

Passo 3: definir qual o tratamento necessário

Após a investigação, é possível classificar as crises epiléticas em três grupos e, com isso, avaliar o risco de recorrência delas:

- Crises provocadas: causadas por alterações sistêmicas reversíveis, que representam a causa direta da crise epilética.
- Crises sintomáticas: relacionadas a doenças ou lesões neurológicas identificadas em contexto agudo (crise sintomática aguda) ou tardio (crise sintomática remota).
- Crises não provocadas: sem fatores causais identificáveis.

Todo paciente que recebe o diagnóstico de epilepsia, segundo os critérios da ILAE, deve receber um fármaco anticrise. A decisão deve ser individualizada quanto aos pacientes que apresentem uma ou mais crises não provocadas em menos de 24 h (Tabela 4).

Tabela 4. Tipos de crises epiléticas e seu respectivo tratamento

Crise provocada: causa sistêmica reversível (alterações eletrolíticas, metabólicas, síndrome de abstinência, intoxicações etc.)	Não é necessário tratamento em casos de crise isolada. Se for recorrente, poderá receber medicação por um curto período, até que se resolva o fator desencadeante
Crise sintomática: alteração estrutural/ outras doenças neurológicas (exs.: neuroinfecção, acidente vascular cerebral [AVC], sangramentos, neoplasias, entre outros)	Pacientes com alterações estruturais agudas (ex.: AVC agudo) podem ser individualizados. Pacientes com lesões crônicas em exame de imagem (exs.: AVCs de longa data, seqüela de trauma, tumores, entre outras) devem receber medicação para controle de crises
Crise não provocada (isolada): sem alteração estrutural ou causa estabelecida em um primeiro momento	Tratamento individualizado. Em casos de crise isolada, sem outros fatores de risco, pode-se observar sem iniciar tratamento farmacológico
Epilepsia (diagnóstico segundo os critérios da ILAE)	Sempre devem receber tratamento

Em resumo

- Nem todo paciente que cai ao solo e se movimenta tem epilepsia.⁵
- Uma boa anamnese “é o melhor exame” para diagnosticar crise epilética.
- Nem todo paciente com crise epilética tem epilepsia.
- Toda primeira crise epilética deve ser investigada com (pelo menos) exames laboratoriais e de neuroimagem.
- Duas crises não provocadas, uma crise única associada à alteração em imagem e uma síndrome epilética bem definida são as três possíveis situações em que se define diagnóstico de epilepsia.
- Além do exame de imagem já solicitado na urgência, todo paciente com epilepsia deve realizar EEG (que pode ser ambulatorial).
- Todo paciente com diagnóstico de epilepsia deve ser tratado com medicações de uso contínuo.

Referências bibliográficas

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
2. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2015;15(3):144-52.
3. VanHaerents S, Gerard EE. Epilepsy emergencies: status epilepticus, acute repetitive seizures, and autoimmune encephalitis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(2):454-76.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
5. Bergey GK. Management of a first seizure. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):38-50.
6. Chen DK, Sharma E, LaFrance WC Jr. Psychogenic non-epileptic seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):71.

Diagnóstico diferencial das crises epilépticas

Ana Paula Gonçalves

Nina Pertence



Introdução

Eventos paroxísticos não epiléticos são aqueles que mimetizam uma crise epilética, contudo não apresentam alterações neurofisiológicas associadas.¹ O diagnóstico correto é de extrema importância para a condução do caso. Em torno de 20% a 30% das pessoas que recebem o diagnóstico de epilepsia, na verdade têm outras causas de eventos paroxísticos erroneamente interpretados como crises epiléticas.² As causas para esses falso-positivos são diversas, entre elas a semelhança dos eventos não epiléticos e as crises epiléticas, a experiência do médico em abordar esses casos e os relatos imprecisos dos pacientes e das pessoas que apresentam as crises,³ ao passo que o diagnóstico equivocado de epilepsia leva a iatrogenias, ao uso desnecessário de medicamentos anticrises e ao estigma e a limitações que essa condição está associada. O não diagnóstico priva o paciente de tratamento adequado.⁴

Afinal, como identificar os diagnósticos diferenciais dos eventos paroxísticos não epiléticos?

O diagnóstico de epilepsia começa pela anamnese, com história detalhada, avaliação minuciosa da semiologia do evento, dos fatores precipitantes, duração e pós-ictal. Exames complementares, como eletroencefalograma (EEG), e exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética cerebral, dão suporte ao diagnóstico de crises epiléticas, mas podem não apresentar alterações mesmo em pessoas com epilepsias.³ A tabela 1 exemplifica algumas apresentações clínicas com seus respectivos diagnósticos. As causas dos eventos paroxísticos não epiléticos variam com a faixa etária, conforme detalhamento da tabela 2.⁵

Tabela 1. Características clínicas e seus diagnósticos diferenciais

Perda de consciência	Convulsão generalizada	Eventos paroxísticos durante o sono	<i>Drop attacks</i> (queda súbita)	Sintomas focais
Síncope	Síncope	Transtorno comportamental do sono REM	Síncope	Ataque isquêmico transitório
Crises funcionais	Crises funcionais	Apneia do sono	Transtornos agudos do tronco cerebral	Transtornos do movimento

Perda de consciência	Convulsão generalizada	Eventos paroxísticos durante o sono	<i>Drop attacks</i> (queda súbita)	Sintomas focais
Ataques de pânico e hiperventilação	Transtornos do movimento – coreia	Síndrome das pernas inquietas	Cataplexia	Migrânea
Hipoglicemia	Hipóxia	Mioclonias do sono	Transtornos metabólicos-paralisia do sono	Transtornos psiquiátricos
Transtornos do sono - narcolepsia				Tiques
				Doenças inflamatórias do sistema nervoso central

Tabela 2. Principais etiologias de eventos paroxísticos não epiléticos em menores de 18 anos

Neonatos	Infância	Adolescentes
Mioclonias benignas do sono	Perda de fôlego	Síncope
<i>Jitteriness</i>	Autogratificação infantil	Transtornos do sono
Hiperecplexia	<i>Shuddering attacks</i>	Crises funcionais
	Torcicolo benigno paroxístico	Tiques
	Desvio tônico do olhar	Migrânea
	Estereotipias	
	Transtornos do sono	
	<i>Spasmus nutans</i>	
	Síndrome de Sandifer	
	Tiques	
	Vertigem paroxística benigna	

As crises epiléticas têm início abrupto e frequentemente duração inferior a dois minutos. Trata-se de um processo autolimitado (exceto na condição de estado de mal epilético) que apresenta confusão ou sonolência no período pós-ictal. Os fatores precipitantes incluem a omissão de doses dos MACs, privação de sono, estresse, distúrbios hidroeletrólíticos, uso de drogas e álcool, ou suspensão de álcool em etilistas crônicos. As crises epiléticas podem ter início com fenômenos sensitivos, sensoriais, emocionais ou cognitivos precedendo a perda de consciência, o que comumente é referido como aura.⁵ Um sinal importante de crises epiléticas são os olhos abertos durante todo o evento, para cima ou lateral.⁶

Outra importante característica das crises epiléticas é a estereotipia dos eventos.⁷ Embora incontinência urinária e laceração de língua não sejam específicas de tais crises, ocorrem com frequência nesses contextos, sendo característica a laceração lateral da língua.⁸ O período pós-ictal tem duração variável, de segundos a dias, em média menos que 24 horas, e pode cursar com afasia, cefaleia, confusão mental e indisposição. Em faixas etárias mais avançadas, esse período pode ser bastante prolongado, chegando a semanas.⁵

Crises funcionais

As crises funcionais ou crises não epiléticas psicogênicas são eventos bastante semelhantes às crises epiléticas, contudo sem alteração eletrográfica associada, frequentemente associada a agente estressor emocional.⁹ É a causa mais comum de eventos paroxísticos não epiléticos em adolescentes, mas pode ocorrer em qualquer idade, acometendo crianças e idosos. Nenhuma característica isolada é patognomônica de crises funcionais, contudo algumas características são frequentemente encontradas nas crises funcionais e outras nas crises epiléticas.

Entre os fenômenos motores sugestivos de crises funcionais, há curso flutuante, movimentos fora de fase, propagação não anatômica, movimentos laterolaterais com cabeça, movimentos pélvicos e postura em opistótono.¹⁰ Em geral, os movimentos podem ser modificados pelo examinador e há instinto de proteção como não deixar as mãos caírem sobre a face. Nas crises funcionais, o paciente mantém a consciência preservada em detrimento de movimentos bilaterais. Os eventos são prolongados, com duração superior a cinco minutos, e os olhos permanecem fechados, por vezes com *flutter* palpebral durante toda a crise. Incontinência e injúria podem ocorrer no contexto das crises funcionais. O paciente frequentemente não apresenta confusão nem pós-ictal prolongado.¹¹

Síncope

As síncozes podem ter origem cardíaca ou neurogênica. Os pacientes reportam escurecimento visual e tontura e perdem a consciência por segundos. Fatores confundidores podem ocorrer, como superversão ocular e abalos mioclônicos. Hipotonia é característica da síncope e raramente vista nas crises epiléticas. Incontinência urinária pode ocorrer. O paciente recobra prontamente a consciência, sem confusão pós-ictal.¹²

A tabela 3 compara as principais características que auxiliam a diferenciação das crises epiléticas, crises funcionais e síncozes.

Tabela 3. Comparação das principais características clínicas que diferenciam crises epiléticas, crises funcionais e síncozes⁵

	Crise epilética	Síncope	Crises funcionais
Gatilhos	Raramente	Frequente – ortostatismo prolongado	Frequentes – situações de conflito
Pródromo	Medo, indisposição	Sudorese, turvação visual	Sonolência não específica
Quedas	Comumente tônica	Flácida	“Desaba”, movimentos de apoio
Laceração de língua	Frequente – laceração lateral	Raramente	Raramente – ponta da língua
Olhos	Abertos	Abertos com desvio ocular para cima	Fechados
Convulsão	Generalizada e rítmica	Multifocal, arritmica, menos de 30 segundos	Intensidade e frequência variáveis, localização migratória, movimentos laterolaterais com a cabeça
Incontinência urinária	Frequente	Ocasional	Raramente
Duração	Um a dois minutos	Menos de 30 segundos	Mais de três minutos a horas
Pós-ictal	Confusão e sonolência	Orientado rapidamente	Claramente sonolento, como se estivesse despertando naquele momento

Migrânea

Migrânea é outra causa comum de eventos paroxísticos. As auras das migrêneas são frequentemente mais prolongadas, durando em torno de 30 minutos, e cursam com sintomas visuais, como escotomas, parietais, parestesias e temporais.¹³

Doenças cerebrovasculares

A afasia pós-ictal pode ser confundida com acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório, além de outros sintomas, como disartria, parestesias e paresias.¹⁴

Narcolepsia com cataplexia

A narcolepsia é uma doença crônica caracterizada por hipersonolência provocada pela deficiência de células produtoras de hipocretina no hipotálamo posterior. Tem início frequentemente na infância e, além da hipersonia, podem ocorrer quedas ao solo ou perda de força de alguns segmentos corporais induzidas por emoções, frequentemente alegres. Podem ocorrer, ainda, alucinações hipnagógicas ao dormir, ou hipnopômicas ao acordar. Tanto as alucinações quanto a cataplexia e a hipersonia podem ser confundidas com crises epiléticas.¹⁵

Alguns transtornos do movimento, como distonia paroxística e transtornos do sono, como transtorno comportamental do sono REM, também podem ser confundidos com crises epiléticas.⁵

Eventos paroxísticos não epiléticos em neonatos, crianças e adolescentes

Shuddering attacks são movimentos rítmicos, como tremores que ocorrem envolvendo cabeça e tronco, com duração de segundos e atingindo frequência de 100 ao dia.⁵ É um fenômeno benigno e autolimitado. A síndrome de Sandifer ocorre por doença do refluxo gastroesofágico manifestando-se como episódios de distonia espasmódica torcional envolvendo o dorso, com postura em opistótono, ocasionada por dor e desconforto causados pelo refluxo.⁵

Episódios de perda de fôlego ocorrem entre 0,1% e 4,6% das crianças, entre 6 meses e 5 anos. A história familiar é positiva em 20% a 30% dos casos. A etiologia é multifatorial, incluindo imaturidade do sistema nervoso autônomo, inibição cardíaca mediada pelo vago, atraso de mielinização cerebral e deficiência de ferro. Há dois tipos: cianótico e pálido, sendo o cianótico o mais comum. Os gatilhos para ocorrência dos eventos são medo, frustração, contrariedades e choro. Os episódios cursam com apneia e perda de consciência, mas são de curta duração.¹⁶

O *spasmus nutans* são caracterizados por nistagmo, oscilação ocular e postura anômala da cabeça compensatória. São episódios autolimitados e benignos. Estereotípias ou maneirismos são eventos repetitivos que podem ser interrompidos voluntariamente, quando a criança foca a atenção. São frequentemente vistos em criança com deficiência intelectual e transtorno do espectro autista.¹⁷

Os tiques são movimentos súbitos, rápidos e repetitivos, simples ou complexos, que podem estar associados a vocalizações. Podem ser confundidos com crises mioclônicas ou focais. O que os distingue das crises são o desejo de realizar o movimento e a satisfação ao executá-lo, além de poderem ser interrompidos voluntariamente.¹⁷ O desvio tônico do olhar ocorre no primeiro ano de vida. A criança mantém contato com o meio durante os eventos e pode ocorrer em uma frequência de raros ao ano até várias vezes ao dia. Pode ocorrer associado a sintomas de ataxia. Também tem curso benigno e autolimitado.¹⁸

A vertigem paroxística benigna é caracterizada por início súbito de medo de queda, com redução do movimento. O início é súbito e a consciência permanece preservada. Ocorrem nistagmo e sintomas autonômicos, como palidez, náuseas, sudorese e vômitos, bem como posturas anormais da cabeça. Os episódios duram menos de cinco minutos, raramente mais de 24 horas. A frequência dos episódios varia de diários a mensais e tendem a reduzir e desaparecer com a idade.¹⁸

Deve-se considerar, ainda, transtornos do sono, como parassonias (sonambulismo, terror noturno) e transtornos do despertar.

Propedêutica complementar

O padrão-ouro para concluir o diagnóstico dos eventos paroxísticos suspeitos de crises epiléticas é o monitoramento por videoeletroencefalograma (VEEG). Esse exame consiste no registro da atividade elétrica

cerebral associado a imagens captadas por uma câmera de vídeo sincronizado. Esse recurso permite análise detalhada das características das crises associada às alterações da atividade elétrica cerebral de forma simultânea. Apesar de ser o padrão-ouro para o diagnóstico, é pouco disponível no nosso meio, sendo realizado apenas em centros de referência para o tratamento das epilepsias.¹⁹

Considerações finais

É vasto o grupo de eventos paroxísticos que devem ser considerados diagnósticos diferenciais das crises epiléticas. Os pilares para a compreensão e a conclusão adequada dos casos são a história clínica e a característica dos episódios, que podem ser confirmados pelo exame de VEEG. Desta forma, esses pacientes devem ser estudados e acompanhados minuciosamente, para que não se incorra em fazer um diagnóstico equivocado de epilepsia, com toda a repercussão que isso implica na vida do paciente.

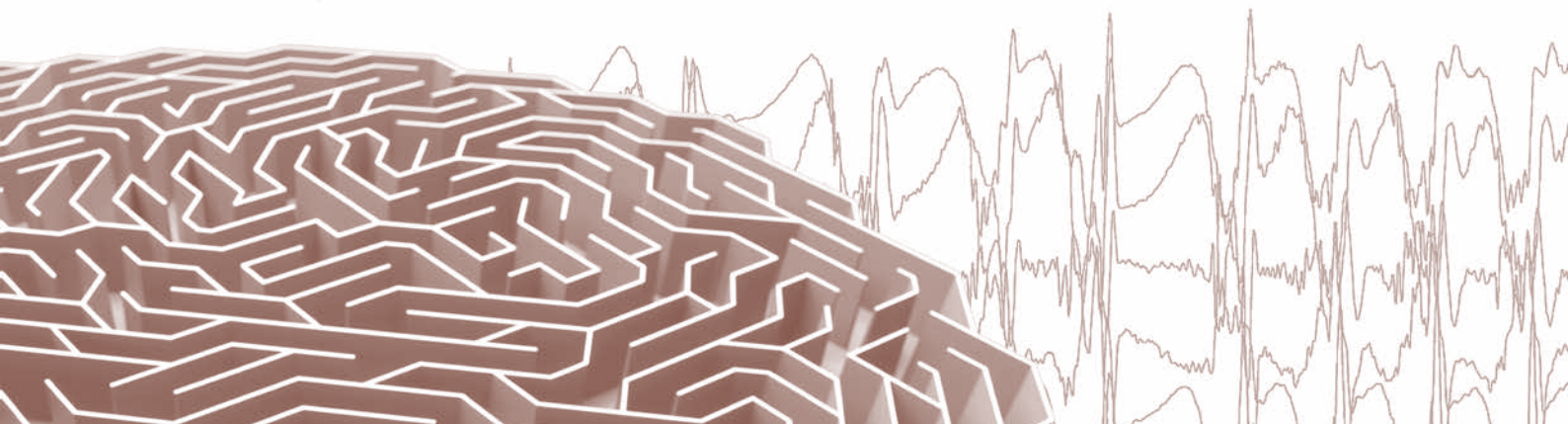
Referências bibliográficas

1. Sullo F, Venti V, Catania R, et al. Non-epileptic paroxysmal events: clinical features and diagnostic differences with epileptic seizures. a single tertiary centre study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106739.
2. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, et al. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure.* 2016;41:167-74.
3. Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure.* 2008;17(5):431-6.
4. Kerr WT, Janio EA, Le JM, et al. Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure.* 2016;40:123-6.
5. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord.* 2020;22(6):716-38.
6. Syed TU, Arozullah AM, Suci GP, et al. Do observer and self-reports of ictal eye closure predict psychogenic nonepileptic seizures? *Epilepsia.* 2008;49(5):898-904.
7. Herskovitz M. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt. A):140-4.
8. Duffresne D, Dubovec K, So NK, et al. Ictal biting injuries in the epilepsy monitoring unit, a cohort study of incidence and semiological significance. *Seizure.* 2019;66:39-41.
9. Beghi M, Negrini PB, Perin C, et al. Psychogenic non-epileptic seizures: so-called psychiatric comorbidity and underlying defense mechanisms. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2519-27.
10. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav.* 2003;4(3):205-16.
11. LaFrance WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia.* 2013;54(Suppl. 1):53-67.
12. Shmuelly S, Bauer PR, Van Zwet EW, et al. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology.* 2018;90(15):e1339-e1346.

13. Tsuji S. Migraine and epilepsy. *Rinsho Shinkeigaku. Clin Neurol.* 2014;54(12):1003-5.
14. Amort M, Fluri F, Schäfer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(1):57-64.
15. Baiardi S, Vandi S, Pizza F, et al. Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: diagnostic and therapeutic challenges in dual cases. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(11):1257-62.
16. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, et al. Breath-holding spells in pediatrics: a narrative review of the current evidence. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):22-9.
17. Martino D, Hedderly T. Tics and stereotypies: a comparative clinical review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:117-24.
18. Humbertclaude V, Krams B, Nogue E, et al. Benign paroxysmal torticollis, benign paroxysmal vertigo, and benign tonic upward gaze are not benign disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(12):1256-63.
19. Yacubian EMT, Garzon E, Sakamoto AC. *Videoeleetroencefalografia - Fundamentos e aplicação na investigação das epilepsias.* São Paulo: Lemos, 1999.

Quando é necessário investigar com exames complementares?

Lécio Figueira Pinto



Introdução

Após uma primeira crise, é necessário investigar a causa. Isso deve ser feito de forma urgente e são essenciais exames laboratoriais, realização de neuroimagem (comumente, tomografia de crânio é o exame disponível nos serviços de emergência, importante para descartar causas estruturais graves). Em casos em que há suspeita de infecção ou sinais que sugiram causa autoimune, a coleta de líquor também se torna obrigatória.¹

Mas após essa investigação inicial, o paciente pode receber alta sem novos exames? Na continuidade do tratamento, são necessários mais exames? Quais seriam? Quando são relevantes? Neste capítulo, será discutido o papel dos principais exames de investigação mais avançados.

Quando devo solicitar uma ressonância?

O primeiro ponto que se deve perguntar antes de solicitar um exame é o que se espera dele. Assim, ao solicitar ressonância magnética de crânio (RMC), deve-se ter um olhar crítico, pois trata-se de um exame com menos disponibilidade e mais custo, especialmente no sistema público de saúde.

De forma geral, recomenda-se realizar RMC em todos os pacientes com epilepsia.

Após uma primeira crise

Após uma tomografia normal, a RMC deve ser realizada se houver achados focais no exame neurológico, alteração de consciência, cognitivas, sinais de alarme na história (cefaleia persistente, história recente de trauma do crânio).

Nesse contexto, alterações isquêmicas, lesões sutis ou relacionadas a encefalites podem ser encontradas e modificar o diagnóstico e o tratamento, direcionando para a etiologia e o tratamento. Nesse cenário, o exame deve ser feito de forma urgente.

A chance de encontrar uma lesão potencialmente epileptogênica na RMC após uma primeira crise é de aproximadamente 23%.²

Ainda, crises com achados muito focais apontam para a possibilidade de uma lesão estrutural (clonias focais, crise típica do lobo temporal etc.), que deve ser descartada pelas implicações no tratamento (especialmente neoplasias).

Epilepsia recém-diagnosticada

Para aqueles que receberam diagnóstico de epilepsia por terem apresentado ao menos duas crises recorrentes não provocadas, é recomendada a realização de ressonância de forma não urgente, para uma melhor compreensão da etiologia, pelas implicações prognósticas. Para adultos que apresentam crises de início focal, a indicação é formal, pelo risco de lesões estruturais.³

Quando não foi realizada tomografia na fase aguda, a RMC é preferível por ter mais ganho diagnóstico e não usar radiação, podendo ser feita em regime ambulatorial se o paciente voltou para basal e não apresenta sinais de alarme.⁴

A presença de lesão na neuroimagem dobra o risco de não resposta ao tratamento (Figura 1).⁵

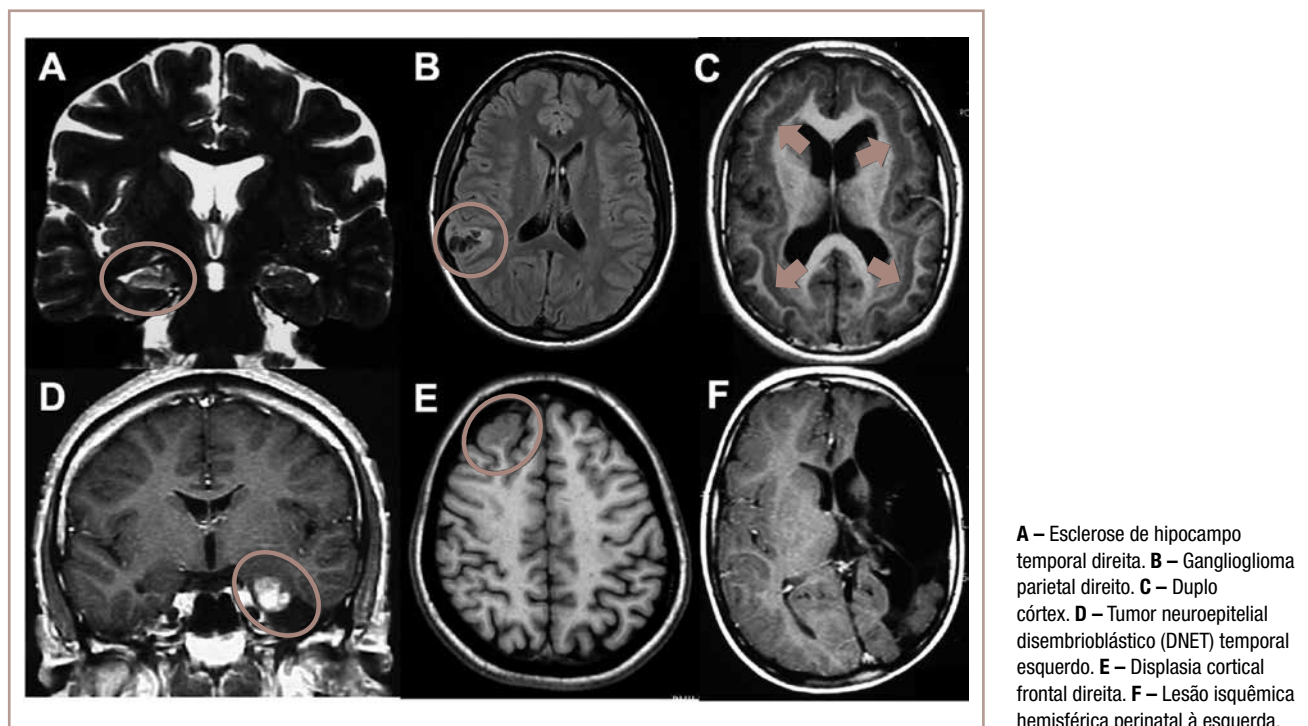
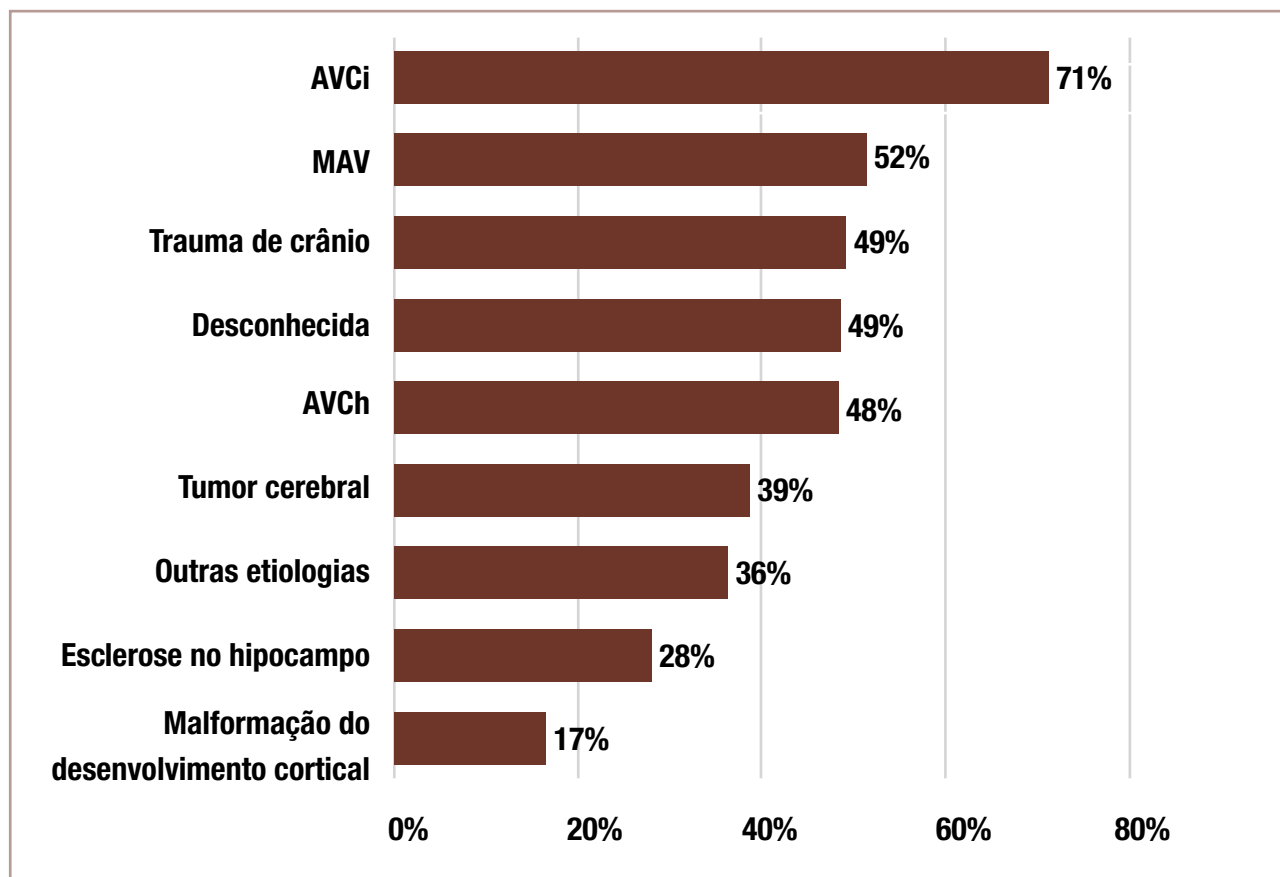


Figura 1. Ressonâncias mostrando lesões epileptogênicas.

O tipo de lesão é um fator importante na probabilidade de resposta ao tratamento. O gráfico 1 apresenta a chance de ficar livre de crises com o tratamento com fármacos anticrises segundo a etiologia.



AVCi: acidente vascular cerebral isquêmico; MAV: malformação arteriovenosa; AVCh: acidente vascular cerebral hemorrágico.⁶

Gráfico 1. Relação entre etiologia e chance de ficar livre de crises com o tratamento com fármacos anticrises.

Para pacientes que têm quadro clínico compatível com algumas síndromes, confirmado por eletroencefalograma, pode-se prescindir da realização da RMC. Isso vale para quadros típicos de epilepsia generalizada primária (epilepsia mioclônica juvenil, ausência na infância e ausência juvenil) ou epilepsias focais autolimita-

das da infância com características clínicas e eletrográficas específicas, principalmente a epilepsia autolimitada com pontas centrotemporais (previamente conhecida como epilepsia rolândica), desde que tenham resposta ao tratamento.^{2,7} Contudo, é importante destacar que estudos de neuroimagem podem demonstrar anomalias estruturais e funcionais nessas epilepsias, mas seu valor prognóstico e mudanças práticas no tratamento desses pacientes ainda não foram estabelecidos.⁸

O diagnóstico de epilepsia também pode ser feito após uma crise associado a risco elevado de recorrência (60% ou mais em dez anos). Para isso, é necessário ter algum dos fatores de risco, sendo achado de uma lesão potencialmente epileptogênica na RMC um deles.⁹

A crianças menores de 2 anos, recomenda-se investigação devido ao maior risco de lesões estruturais, excluindo crises febris simples. Também se recomenda mais atenção para achados como alterações cutâneas, nas unhas e nos olhos, que sugiram síndrome com esclerose tuberosa, neurofibromatose, por exemplo.⁴

Epilepsia de longa data não devidamente investigada

Deve-se adaptar a investigação à disponibilidade de recursos, desde que dentro de limites aceitáveis. Assim, em pacientes que realizaram tomografia, sem lesão ou com boa definição da causa, que não têm sinais de alarme e controlaram as crises, a RMC não precisaria ser realizada de forma rotineira, pela baixa chance de que mude o diagnóstico.²

Contudo, para aqueles em que não há etiologia definida, crises de início focal, presença de algum sinal de alarme ou mantiverem crises (discussão na sequência), a RMC deverá ser considerada.

Epilepsia farmacorresistente e avaliação para cirurgia

Pacientes que fizeram uso de dois fármacos anticrises, apropriadamente escolhidos, em doses adequadas e bem tolerados e que mantêm crises são chamados de farmacorresistentes.¹⁰ Eles devem ser encaminhados para serviços especializados de epilepsia para avaliação, que, em geral, envolve realização de VEEG e RMC de crânio.¹¹ Nesse contexto, a realização da RMC, mesmo que tenha exame prévio, é indicada pela possibilidade de aquisição de imagens de melhor qualidade, revisão por neurorradiologista com experiência em epilepsia e, especialmente, pela correlação com outros dados clínicos, neurofisiológicos e PET. Nesse cenário, mesmo em pacientes com exames prévios supostamente normais, são descobertas lesões epileptogênicas (Figura 2).²

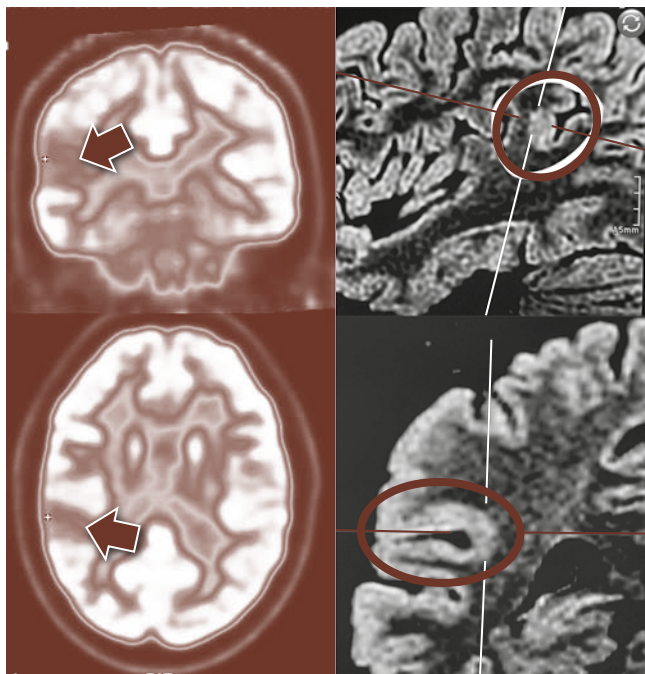


Figura 2. Lesão no giro supramarginal direito descoberta após investigação com PET mostrar hipometabolismo regional. Paciente foi operado, sem crises há mais de um ano. O exame anatomopatológico mostrou displasia cortical focal tipo II.

Fonte: cortesia de Dra. Mika Shibuya Setuguti e Dra. Carla Rachel Ono.

Pacientes que apresentam epilepsia farmacorresistente com ou sem lesão identificada na RMC devem ser encaminhados a um centro especializado para avaliação para cirurgia de epilepsia. Mesmo em indivíduos com laudo de RMC normal, uma lesão sutil pode ser identificada por meio de estudos mais avançados. Na ausência de lesão visível, a cirurgia pode ser realizada em alguns casos com bom controle de crises. Isso é muito importante, pois ainda existe um atraso de até 20 anos para encaminhamento,¹² a despeito do conhecimento de que essa é a opção com melhor chance de sucesso no controle de crises,¹³⁻¹⁵ reduz a mortalidade e é custo-efetiva.^{16,17}

A identificação de uma lesão compatível com os dados da avaliação cirúrgica está associada a melhor prognóstico. Uma metanálise mostrou que as chances são 2,5 vezes maiores de ficar livres de crises na presença de uma lesão identificada.^{15,18}

Orientações para realização e interpretação do exame

Existem recomendações formais para a realização da RMC na investigação da epilepsia, já que os protocolos tradicionais para exames de RM de crânio não contemplam sequências dedicadas ao estudo dos hipocampos e alterações corticais sutis. A Força-Tarefa de Neuroimagem da International League Against Epilepsy (ILAE) recomenda o uso do protocolo HARNES (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences).² O exame pode ser feito em aparelhos de 1,5 e 3 Teslas.

Protocolo HARNES-MRI: cortes 3D adquiridos em T1 e FLAIR volumétrico de alta resolução (1 x 1 x 1 mm³) que permitem reconstruções + aquisição do corte coronal T2 perpendicular ao eixo dos hipocampos de alta resolução. Quando há suspeita de tumor, malformação vascular ou processo infeccioso, o protocolo deve ser complementado por T1 com gadolínio para avaliar presença de realce com contraste e imagem com suscetibilidade ponderada em T2* sensível a sangue, depósitos de ferro e calcificações.²

O uso do contraste (gadolínio) aumenta pouco o ganho diagnóstico na investigação de rotina em epilepsia, não sendo obrigatório em todos os exames. Poderá ser feito em um segundo momento, se houver alteração detectada no exame, com suspeita de neoplasias, malformações vasculares, doenças inflamatórias ou infecciosas.

Para muitos pacientes, especialmente crianças, será necessário sedação pela dificuldade de colaboração e fobia.

Nem todas as alterações detectadas na RMC são a causa da epilepsia: será importante correlacionar com dados clínicos e neurofisiológicos.^{4,19}

A RMC deve ser preferencialmente interpretada por radiologista com experiência, se possível um neurorradiologista. Caso não sejam seguidos esses passos, haverá mais chances de que lesões sutis não sejam visualizadas. Essa é uma causa frequente de exames de RMC supostamente normais, que, quando repetidos com protocolo adequado ou revisados por neurorradiologista, se tornam anormais.²

Quando repetir o exame?

Em pacientes que apresentam mudanças no quadro clínico, padrão de crises, regressão do desenvolvimento, declínio cognitivo, aparecimento ou piora dos sintomas neuropsiquiátricos, repetir o exame pode trazer novos dados.²

Em pacientes sem um exame prévio ou de baixa qualidade, refazer exame com protocolo HARNES, interpretado por profissional com experiência, pode ser útil. Repetir o exame com um protocolo otimizado, principalmente no contexto de epilepsia farmacorresistente, pode evidenciar lesão em 30% a 65% dos casos previamente laudados como normais. Se combinado com o pós-processamento da imagem em centros especializados, a sensibilidade pode chegar a 70%.²

Em pacientes que apresentam refratariedade ao tratamento (epilepsia farmacorresistente), é melhor encaminhá-los ao centro de epilepsia para que o exame seja repetido e interpretado à luz dos outros dados. Repetir exame antes do encaminhamento para adiantar, em geral, não ajuda, pela dificuldade de acesso às imagens de forma completa e digital, além da qualidade do exame, frequentemente não realizado com os padrões recomendados. Na prática, isso leva a mais gastos, com necessidade de repetir novamente o exame.

Contudo, deve-se considerar a disponibilidade de recursos e qual o impacto esperado, não sendo recomendado repetir RMC como parte do acompanhamento de rotina de pacientes com epilepsia que não apresentem mudanças no quadro clínico.

A RMC em crianças com epilepsia iniciada no primeiro ano sem completa mielinização pode mascarar a presença de displasia cortical focal. Repetir o exame posteriormente é útil nesse contexto.²

Quando se deve solicitar o eletroencefalograma?

O eletroencefalograma (EEG) é o exame mais clássico na avaliação da epilepsia. Consiste no registro da atividade elétrica cerebral com eletrodos colocados no couro cabeludo, em posições predeterminadas, chamado de Sistema 10-20. Nessa convenção, cada eletrodo tem um nome dado por uma letra e um número. A letra

indica a localização (FP: frontopolar; F: frontal; C: central; P: parietal; O: occipital; T: temporal). O número indica o lado, sendo os ímpares para a esquerda e os pares para a direita. Para os eletrodos colocados sobre a linha média, em vez de um número, recebem como aposto a letra “z”. A diferença de voltagem entre dois eletrodos é apresentada em cada canal (corresponde a uma linha do traçado). O EEG é apresentado em montagens contendo vários canais, sendo as mais úteis a bipolar longitudinal, a referencial (com Cz ou média definida entre vários eletrodos) e a transversal (Figura 3).

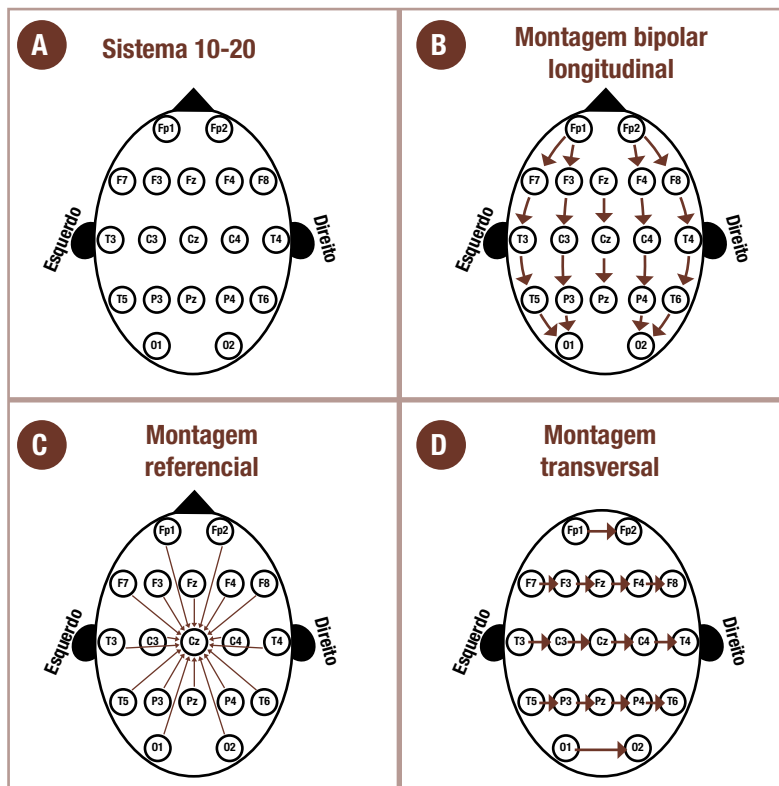


Figura 3. Eletroencefalograma: sistema 10-20 e montagens.²⁰

Em indivíduos normais, os ritmos cerebrais variam de acordo com o estado de vigília e sono e a idade (padrões maturativos). Existem alterações que não são habituais, mas também não configuram doença, conhecidas como variantes da normalidade.

As alterações encontradas podem ser da atividade de base (que pode apresentar alentecimento de grau variado, localizado ou difuso) ou epileptiformes. Alterações da atividade de base, quando localizadas, chamam atenção para disfunção ou lesão focal e apresentam mais risco de associação com crises, enquanto alterações difusas da base se associam a menos risco de novas crises.

É muito variada a apresentação das anormalidades epileptiformes interictais (fora das crises) e ictais (ocorrem durante as crises) em diferentes indivíduos e tipos de crises. Desta forma, a interpretação do EEG é complexa, sendo necessária formação específica. Mesmo em exames vistos por pessoas com formação adequada, há uma variabilidade significativa entre observadores e erros na interpretação. Sugerem-se leitura específica, realização e interpretação do exame, que não será o foco deste capítulo.^{21,22}

Quem recebe o exame deve ter atenção a alguns pontos antes de usar o que foi descrito no laudo para tratamento do paciente, sendo a qualidade técnica um ponto crítico. A tabela 1 apresenta alguns pontos importantes para avaliar a qualidade do EEG. Exames sem qualidade técnica adequada não devem ser considerados no tratamento dos pacientes, sendo uma das principais causa de diagnóstico incorreto de epilepsia.²³

Tabela 1. Pontos importantes para avaliar a qualidade do EEG, com os padrões mínimos de qualidade de registro segundo a Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica e da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE – International League Against Epilepsy)²⁴

Médico responsável pelo laudo deve ter formação específica, preferencialmente com residência médica e/ou título de especialista em Neurofisiologia
Duração do exame deve ser superior a 20 minutos
Devem ser colocados eletrodos conforme sistema 10-20 previamente apresentado (em geral, pelo menos 19 eletrodos), além de eletrodos para registro de um canal de eletrocardiograma
Orientação para privação de sono e obtenção de sono durante o registro (aumenta muito a chance de registrar anormalidades epileptiformes)
Realização de fotoestimulação intermitente
Realização de hiperpneia (exceto se houver contra-indicações, como doença pulmonar, cardíaca ou cerebrovascular e/ou incapacidade de colaboração)
Acompanhamento por técnico com formação adequada
Registro de vídeo concomitante é desejável

Outro ponto relevante é que para a detecção de anormalidades epileptiformes e/ou crises é necessário que exista ativação de uma área significativa e que esta esteja próxima o suficiente dos eletrodos colocados para ser captada. Assim, existem anormalidades em algumas regiões mais profundas que dificilmente serão registradas como as da base do lobo frontal, fissura inter-hemisférica. Ainda, a necessidade de que áreas significativas do córtex sejam ativadas para gerar um campo que possa ser captado faz algumas crises focais não terem correlato no EEG de superfície.

Estima-se que seja necessário envolvimento de 6 a 10 cm² de córtex para que uma descarga epileptiforme possa ser captada no EEG. Isso explica por que alguns pacientes não têm alterações no exame, até mesmo durante algumas crises.²⁵

Eletroencefalograma após primeira crise

O EEG faz parte da investigação de pessoas com eventos suspeitos para crises epiléticas, devendo sempre ser solicitado após uma primeira crise. O exame ajuda no diagnóstico, na classificação do tipo de crise, na quantificação e na caracterização das alterações epileptiformes interictais e na escolha do tratamento.²⁶ Mais de 40% das pessoas com epilepsia têm pelo menos um EEG normal e até 10% nunca apresentam atividade epileptiforme. O EEG de rotina não deve ser usado para excluir diagnóstico de epilepsia e deve ser evitado em pacientes com quadros em que não há suspeita de epilepsia, como síncope, pela possibilidade de uma interpretação exagerada.^{27,28}

Assim como foi discutido para RMC, após uma primeira crise não provocada, há mais risco de recorrência de crises quando o EEG apresenta alterações epileptiformes.⁹ É comum ter EEG interictal normal após uma primeira crise (baixa sensibilidade, variando de 25% a 56%), mas com alta especificidade quando são encontradas anormalidades epileptiformes e o contexto é apropriado.^{26,27} O rendimento aumenta quando, durante o EEG de rotina, são registrados traçado em sono, realização de privação de sono e duração prolongada do registro.²⁶

A repetição de exames após uma primeira crise aumenta o ganho diagnóstico, sendo sugerida realização de ao menos três exames se os dois primeiros forem normais.^{26,29} O gráfico 2 mostra a chance de encontrar anormalidades epileptiformes com a repetição de exames após uma primeira crise e compara-a com o ganho em pacientes com diagnóstico de epilepsia.

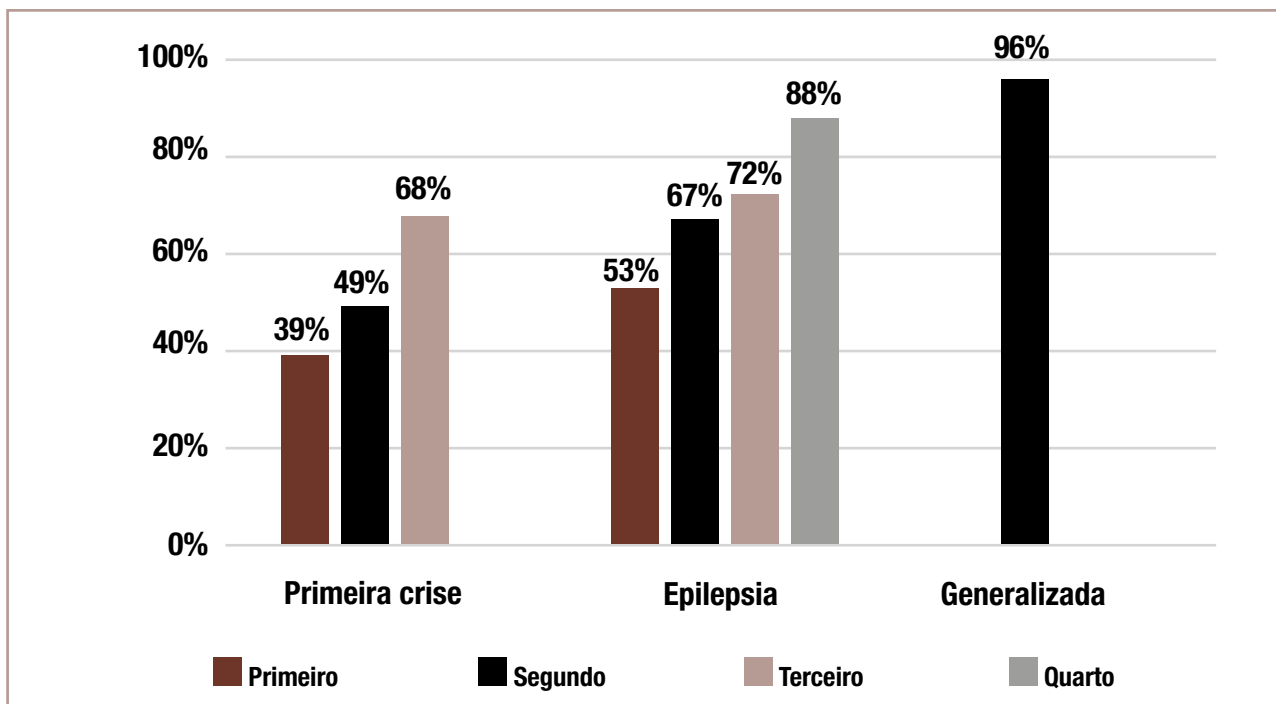


Gráfico 2. Taxa de exames que evidenciaram anormalidades epileptiformes após realização do primeiro, segundo, terceiro e até um quarto EEG após uma primeira crise não provocada e em pacientes com diagnóstico de epilepsia.²⁹

Como visto no gráfico 2, pacientes com epilepsia generalizada apresentam mais chance de manifestarem anormalidades no primeiro ou segundo exame, o que tem grande importância, pois muda o direcionamento do tratamento para fármacos de amplo espectro e evita o uso de algumas medicações que podem agravar crises em pessoas com epilepsia generalizada (classicamente fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina e pregabalina).³⁰

Quando se deve repetir o eletroencefalograma?

A repetição do EEG de rotina aumenta o ganho diagnóstico como foi apresentado no Gráfico 2. Assim, após uma primeira crise, recomenda-se repetir EEG, pois, caso seja detectada anormalidade epileptiforme, o paciente poderá receber diagnóstico de epilepsia e iniciar tratamento.^{9,29}

Realização de exames mais prolongados pode ajudar. Um estudo mostrou tempo médio para detecção da primeira anormalidade epileptiforme de 316 minutos, 44% foram detectados em 4 horas, 58%, em 8 horas, 85%, em 24 horas e 95%, em 48 horas.³¹

Quando o diagnóstico é estabelecido, a repetição de EEG é desnecessária, a menos que esteja em questão uma mudança no tratamento. A eficácia da terapia deve ser guiada clinicamente.²⁹

A repetição de exames também pode ajudar pacientes com suspeita de crises subclínicas, mudança na semiologia, piora cognitiva, deficiência intelectual e em algumas situações em que a frequência e a duração das descargas podem ser correlacionadas com impactos clínicos e necessitar de mudança no tratamento (crianças com suspeita de espícula-onda em atividade pelo sono, previamente conhecido como ponta-onda contínua sono/estado de mal eletrográfico do sono; epilepsias generalizadas idiopáticas).³²

Indicação de eletroencefalograma de urgência

Quando o paciente apresenta uma crise e não volta ao estado basal, sinais focais (hemiparesia, afasia, déficit do campo visual) ou alteração do estado mental, há indicação de exame de urgência para descartar a presença de estado de mal não convulsivo ou padrões rítmicos e periódicos que ficam no *continuum* ictal-interictal, pois ambos necessitarão de tratamento adicional.

Para aqueles que apresentam crise e voltam ao estado basal, não há indicação de exame na urgência. Eles podem realizar EEG de forma ambulatorial para estratificar o risco de recorrência.

O EEG de urgência é indicado a pacientes internados, com quadros agudos, geralmente em terapia intensiva, que apresentaram uma crise, têm algum achado no exame (confusão, mioclonias, abalos focais, afasia, hippus etc.), alteração do estado mental, em razão do risco de crises eletrográficas e do estado de mal não convulsivo. Nesse cenário, a maioria das crises é não convulsiva e somente com EEG pode ser feito diagnóstico e indicado tratamento adequado. Muitos desses casos necessitarão de monitorização prolongada ou EEGs seriados.³³⁻³⁵

Papel do eletroencefalograma no prognóstico e na retirada de medicações

Para pacientes que apresentam controle das crises por período prolongado, pode-se discutir a retirada de medicações, em geral após dois anos. Contudo, trata-se de um assunto controverso, já que o risco de recorrên-

cia é, em geral, significativo. O prognóstico para a retirada de medicações é mais favorável em crianças com epilepsias autolimitadas.³⁶

Persistência de anormalidades no EEG é um fator prognóstico negativo para a retirada das medicações.²⁹ Entretanto, existem alguns pontos importantes, como o fato de que alguns fármacos podem induzir o desaparecimento de anormalidades epileptiformes (especialmente valproato nas epilepsias generalizadas idiopáticas) e o reaparecimento das alterações epileptiformes durante a retirada implica alto risco de recorrência. É importante ressaltar que a recorrência pode demorar (semanas até três meses) após a descontinuação de valproato. Portanto, repetir EEG de rotina três meses após a retirada do tratamento pode ajudar a avaliar o risco de recorrência.²⁹

Cuidados com o eletroencefalograma

EEG normal não exclui epilepsia. Além disso, EEG anormal pode ocorrer em pessoas que não têm epilepsia, devendo haver correlação clínica. A interpretação incorreta de variantes benignas e artefatos como anormalidades leva a diagnóstico incorreto de epilepsia com frequência, geralmente pela falta de treinamento.²³ Existem critérios estabelecidos para definir anormalidades epileptiformes que devem ser utilizados.³⁷

A figura 4 aponta alguns dos cuidados com o uso do EEG no diagnóstico da epilepsia.

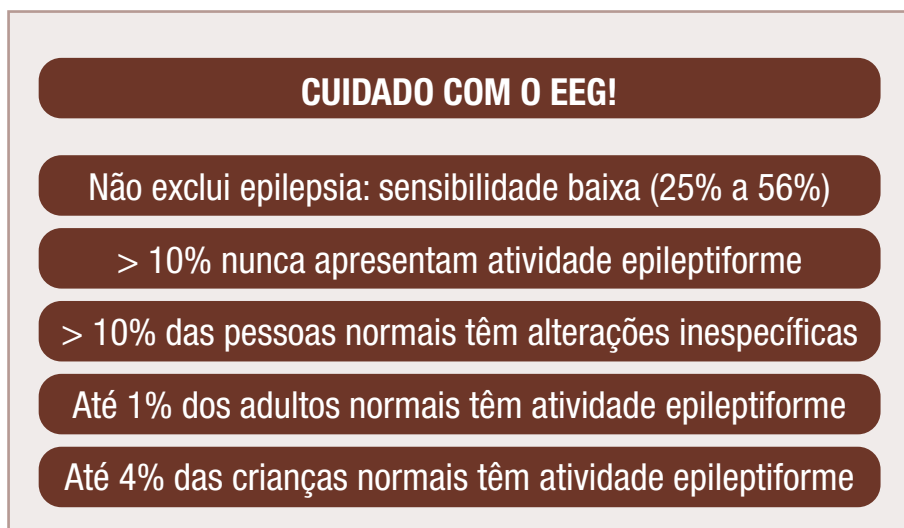


Figura 4. Cuidados com o uso e a interpretação dos resultados do EEG no diagnóstico da epilepsia.²⁷⁻²⁹

Testes genéticos

O conhecimento da genética nas epilepsias é uma área em franco crescimento, portanto fazer recomendações é um tópico complexo e as recomendações poderão ficar rapidamente ultrapassadas.

Sabe-se, atualmente, que muitos fenótipos (manifestações clínicas) se associam à mesma alteração genética. Por outro lado, muita variação na apresentação clínica pode ser vista em uma mesma variante/mutação gênica.

Outro conceito importante é que muitas das epilepsias são causadas por mutação de novo, não presente nos pais, portanto quebrando um conceito muito arraigado de que seria necessário história familiar, consanguinidade, para que se justificasse suspeita de uma causa genética.³⁸

Existe, ainda, uma interação entre genética, fatores ambientais e lesões estruturais adquiridas formando essa complexa e intrincada relação nas causas das epilepsias (Figura 5).³⁹⁻⁴¹

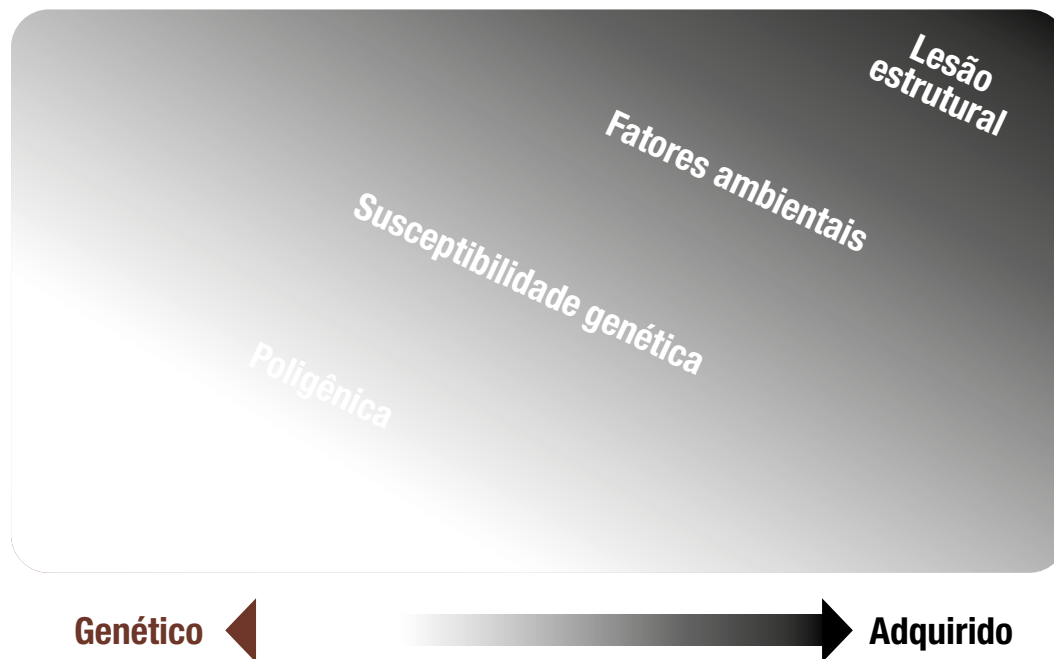


Figura 5. Relação entre genética, fatores ambientais e lesões na causa das epilepsias.³⁹⁻⁴¹

Um estudo que avaliou o risco de desenvolvimento de epilepsia após hemorragia subaracnóidea (HSA) ilustra bem essa interação (Gráfico 3). O risco de receber diagnóstico de epilepsia é maior nos parentes de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) do que na população geral (1,7% *versus* 0,9%). Para pacientes que apresentaram HSA e tinham parentes de primeiro grau com epilepsia, o risco foi muito maior de desenvolver epilepsia do que naqueles sem história familiar (28% *versus* 13%).

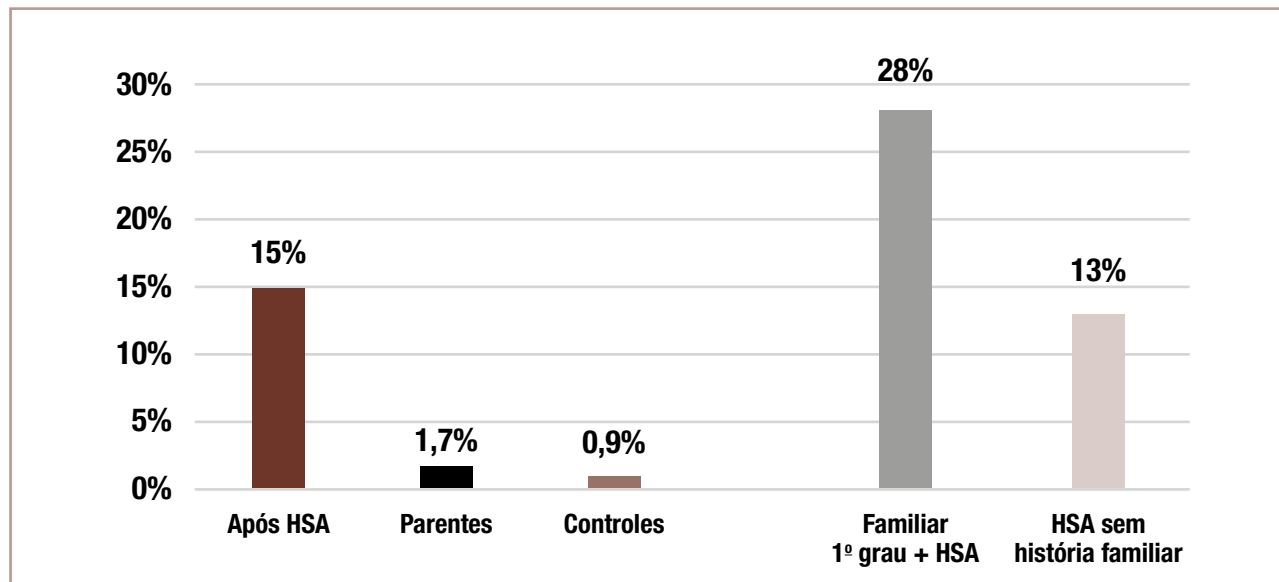


Gráfico 3. Risco de apresentar epilepsia após hemorragia subaracnóidea comparado com parentes de primeiro grau e controle e a diferença no risco associado à história de familiares de primeiro grau com epilepsia.⁴²

Esses dados reforçam o conceito de que há interação entre fatores ambientais, genéticos e lesões adquiridas na gênese das epilepsias.

Quem se deve testar?

A recomendação mais ampla é de que todas as epilepsias sem uma etiologia definida podem ser potencialmente de causa genética, independentemente da idade, portanto mereceriam consideração para testagem genética.⁴³

Contudo, os testes ainda têm um custo significativo e disponibilidade limitada, dessa forma racionalização é necessário. Outro ponto é que, apesar de cada vez mais poderem ajudar não somente no entendimento, mas também no tratamento, ainda não há uma verdadeira medicina de precisão em epilepsia.

A chance de que exista alteração genética como causa da epilepsia depende do contexto clínico. O gráfico 4 mostra o rendimento diagnóstico em três cenários diferentes: epilepsias focais não lesionais, epilepsias generalizadas idiopáticas e encefalopatias epiléticas. Fica clara a diferença, sendo o cenário onde atualmente a testagem tem mais ganho nas encefalopatias epiléticas e do desenvolvimento. Nessas crianças, nos últimos anos, tem-se observado uma verdadeira avalanche na descoberta de novos genes, muitos deles relacionados a canais iônicos.⁴⁴

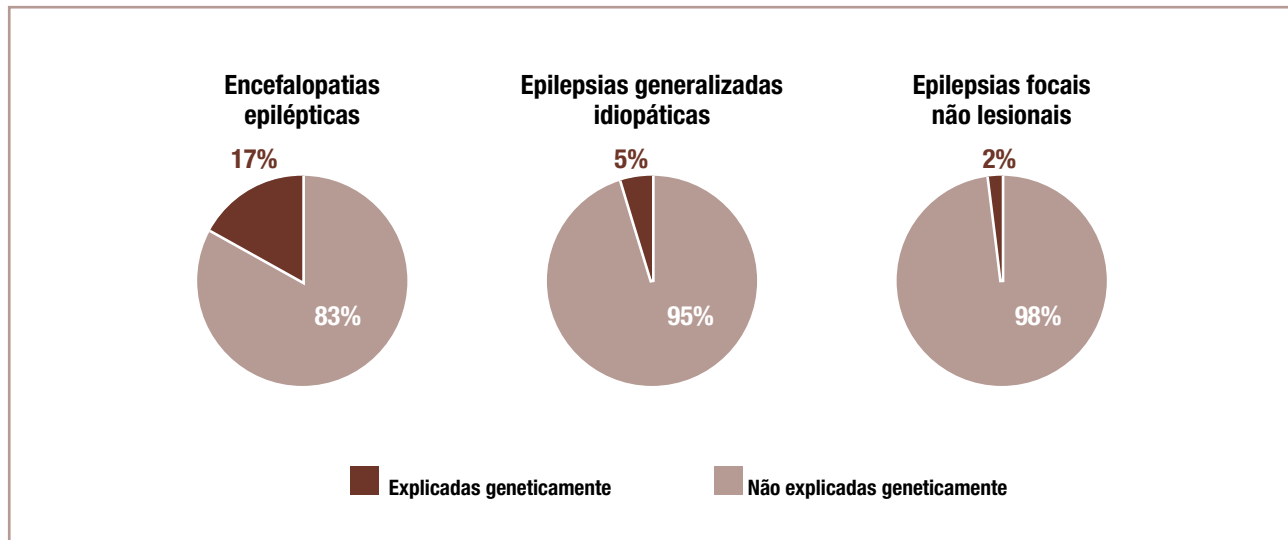


Gráfico 4. Frequência em que são encontradas mutações que explicam o quadro nas encefalopatias epiléticas, epilepsias generalizadas idiopáticas e nas epilepsias focais não lesionais.⁴⁵

Há também um grupo de pacientes que apresentam alterações adicionais além da epilepsia (*epilepsia plus*), que manifestam alterações do neurodesenvolvimento associadas, como deficiência intelectual, autismo, regressão cognitiva ou características dismórficas ou outras anormalidades congênitas. Esse grupo de pacientes também tem mais ganho diagnóstico.^{46,47}

Soma-se também o grupo de pacientes com clara história familiar de epilepsia. Pessoas com epilepsia farmacorresistente sem lesão e etiologia definida completam o grupo com indicação mais precisa (Figura 6).



Figura 6. Indicações para testes genéticos em pacientes com epilepsia.^{46,48}

Qual teste deve ser feito?

A escolha do teste deve levar em conta o quadro clínico, a história familiar, a presença de dismorfismos e alterações associadas. Testes que avaliam alterações nos cromossomos são úteis em alguns contextos, como o cariótipo no diagnóstico da síndrome do cromossomo 20 em anel, mas, em geral, têm ganho diagnóstico muito baixo.⁴⁹ O *microarray* consegue detectar trechos deletados ou duplicados que explicam uma quantidade maior de casos de epilepsia.⁵⁰

Os testes que apresentam a melhor relação ganho *versus* custo e estão disponíveis atualmente são os painéis e o exoma. Os painéis são elaborados de forma a testar os genes sabidamente associados a causas genéticas de epilepsia - o número de genes cresce progressivamente.⁵⁰

O exoma apresenta a vantagem de avaliar, de forma mais ampla, os genes que estão nos éxons e codificam proteínas, sendo possível encontrar alterações em outros genes ainda não incluídos nos painéis. Podem ser encontradas alterações de significado incerto chamadas VUS (*variants of uncertain significance*).⁵⁰ Em muitos casos, é necessária uma interconsulta com neurogeneticista ou geneticista para orientar melhor a investigação e, principalmente, o aconselhamento, pois são frequentes no exoma. O genoma avalia o material genético de forma mais ampla, contudo não é um exame disponível na rotina clínica no momento. A figura 7 mostra o ganho diagnóstico dos testes genéticos.⁴⁶

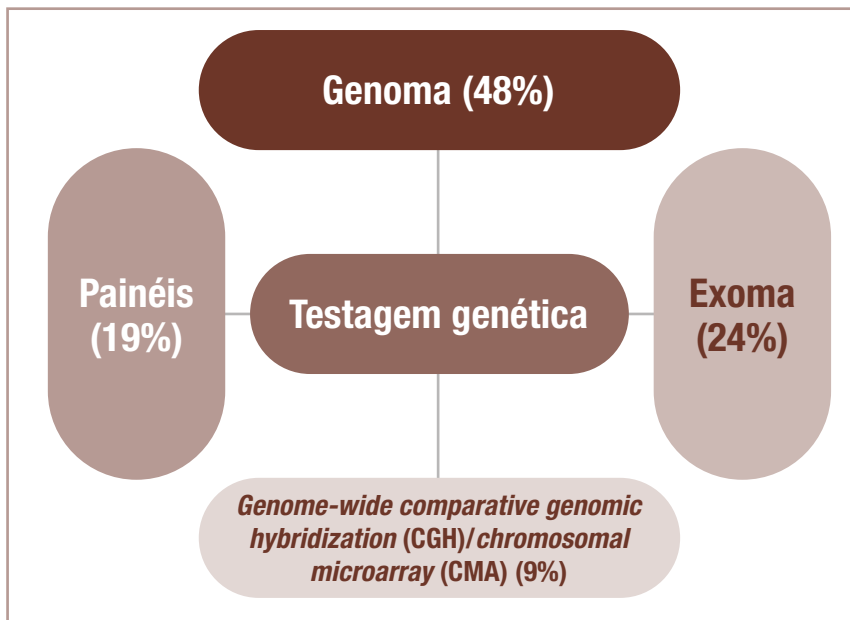


Figura 7. Principais testes genéticos em epilepsia e o ganho diagnóstico associado.⁴⁶

Assim, a decisão do teste a ser escolhido na maioria dos casos ficará entre os painéis e o exoma, com algumas situações em que cariótipo e *microarray* serão necessários.

Em casos com apresentação muito sugestiva, como o que acontece na síndrome de Dravet (crises no início, no primeiro ano de vida, febris, prolongadas e, às vezes, com estado de mal epiléptico), pode ser proposta investigação específica de um gene, no caso o SCN1A. Contudo, de forma geral, a recomendação é o uso de abordagens mais amplas, conforme apresentado previamente.⁴⁷

Qual é o impacto de receber um diagnóstico após teste genético?

A testagem genética encerra uma verdadeira odisséia diagnóstica. Em geral, pacientes que têm mais benefícios (encefalopatias epilépticas e epilepsia *plus*) são submetidos a repetidos exames para investigação sem definição diagnóstica, mantendo crises frequentes. Ao ter um diagnóstico preciso, é possível encerrar isso, reduzindo custos com exames desnecessários, podendo também cada vez mais direcionar para tratamentos específicos, evitar fármacos que pioram as crises em condições específicas, permitindo propostas paliativas em alguns casos, aconselhamento genético e um melhor esclarecimento para as pessoas e as famílias.⁴⁶ A tabela 2 mostra exemplos de possíveis impactos no tratamento após a confirmação da alteração genética.

Tabela 2. Exemplos de possíveis mudanças no tratamento após confirmação genética^{47,51,52}

Alteração	Impacto clínico do diagnóstico
SCN1A	Evitar bloqueadores de canal de sódio
SCN2A e SCN8A	Fenitoína em altas doses, outros bloqueadores de canal de sódio
SLC2A1 (deficiência de GLUT1)	Dieta cetogênica
PRRRT2	Carbamazepina
CACNA1A	Etossuximida/lamotrigina
CHRNA2, CHRNA4, CHRN2	Nicotina
ALDH7A1	Piridoxina
PNPO	Piridoxal fosfato
PIG-	Piridoxina ou piridoxal fosfato
FOLR	Ácido fólico
KCNQ2	Retigabina nas variantes por perda de função
KCNT1	Quinidina nas variantes por ganho de função
HCN1	Cetamina (ganho de função) Lamotrigina/gabapentina (perda de função)
GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D	Memantina nas variantes por ganho de função
TSC1 e TSC2 (esclerose tuberosa)	Vigabatrina, everolimo
Sinalizadores via mTOR (DEPDC5, NPRL2, NPRL3, TSC1 e TSC2)	Presença de lesões focais, especialmente displasias corticais focais

Mesmo em adultos com quadros que se encaixem dentro das indicações apontadas na figura 6, é indicada a testagem.⁴³ Estudos recentes mostram que os resultados podem resultar em mudanças no tratamento em 55% dos casos.⁵³

Testes genéticos têm implicação até no tratamento cirúrgico. Mutações na via do mTOR estão associadas a lesões focais, em geral à displasia cortical focal. O conhecimento da alteração genética deve levar à busca da lesão e séries têm mostrado resposta ao tratamento cirúrgico. Da mesma forma, esclerose tuberosa apresenta resultados cirúrgicos interessantes quando se consegue localizar o foco epileptogênico. Por outro lado, anormalidades focais em estudos de neuroimagem de pacientes com síndrome de Dravet (displasia, esclerose de hipocampo) podem ser encontradas. Contudo, o resultado do tratamento cirúrgico será inevitavelmente afetado pela presença da variante patogênica SCN1A, não sendo descritos casos em que o tratamento cirúrgico levou a controle completo de crises.⁵⁴

Medicina nuclear

A tomografia por emissão de pósitrons (PET cerebral) permite o estudo de metabolismo cerebral, com o emprego de glicose marcada com material radioativo. Nas epilepsias focais, o achado típico é um hipometabolismo regional. Outro exame também utilizado é a tomografia por emissão de fóton único (SPECT cerebral), que pode ser feito tanto como estudo interictal (fora das crises) quanto ictal (injeção do radiofármaco durante a crise, em geral sob monitorização durante vídeo-EEG). Trata-se de um estudo de imagem funcional que se baseia na avaliação do fluxo sanguíneo cerebral. Durante a crise (SPECT ictal), ocorre hiperfluxo na região onde se inicia e os marcadores utilizados devem ser injetados o mais precocemente possível, por isso a necessidade de ser realizado durante o registro por vídeo-EEG. O SPECT ictal é bastante preciso na localização do foco em epilepsias focais, sendo raros os casos de localização incorreta. O maior problema é o momento em que a injeção foi realizada, podendo refletir regiões que foram envolvidas durante a propagação da crise ou demonstrar hipoperfusão por já estar no período pós-ictal.

O SPECT interictal apresenta baixa sensibilidade para localizar o foco epileptogênico. Mostra hipoperfusão regional, tendo baixo valor quando empregado isoladamente, mas é muito útil quando feito associado ao estudo ictal e realizado SISCOM (*Subtraction Ictal SPECT COregistered to MRI*), que é uma subtração dos achados nos estudos ictal e interictal, o que ressalta ainda mais as diferenças apresentadas na imagem da RMC (Figura 8).⁵⁵

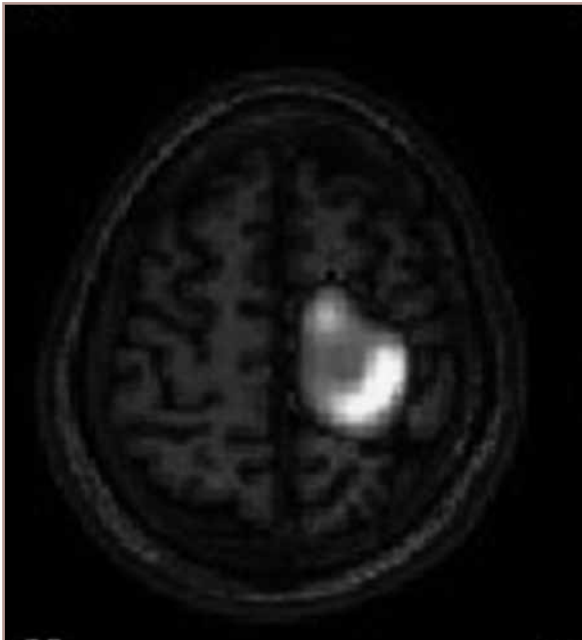


Figura 8. SISCOM (*Subtraction Ictal SPECT COregistered to MRI*) mostrando área de hiperfluxo frontal esquerda em paciente com crises focais motoras sem claro correlato eletrográfico, mas com área suspeita para displasia na mesma topografia.

Fonte: cortesia de Dra. Carla Rachel Ono.

A realização do SISCOM, assim como do PET, como foi mencionado previamente, é parte da avaliação pré-cirúrgica e ajuda no processo, apontando o foco epileptogênico (congruência dos dados apontando para a mesma área), podendo até mesmo localizar uma lesão previamente desconhecida, como foi exemplificado na figura 2.

Esses exames não fazem parte da investigação inicial de pessoas com epilepsia, apresentam custo elevado e, em geral, não acrescentam dados fora do contexto da avaliação cirúrgica. Ainda, da mesma forma que a RMC, sugere-se não solicitar tais exames para adiantar nem ajudar na avaliação cirúrgica, pois são úteis se feitos e integrados na discussão da equipe multidisciplinar nos centros de epilepsia.^{56,57}

Considerações finais

Pacientes com primeira crise epiléptica devem realizar EEG e RMC para definir o diagnóstico. Tais exames auxiliam a prever mais risco de recorrência e diagnóstico mais precoce, permitindo iniciar o tratamento.

Em pessoas com epilepsia, o EEG ajuda a confirmar o diagnóstico, definir o tipo de crise e, às vezes, até a síndrome, ajudando a direcionar o tratamento e definir o prognóstico. Tanto na primeira crise quanto nos casos de epilepsia, repetir EEG até três vezes aumenta o ganho diagnóstico.

Em geral, a RMC é indicada na investigação das epilepsias, permitindo definir a etiologia e avaliar o prognóstico, incluindo resposta ao tratamento. RMC com laudo normal não contraindica totalmente tratamento cirúrgico a pessoas com crises farmacorresistentes. Todos os indivíduos com epilepsia farmacorresistente devem ser encaminhados a centros terciários especializados em epilepsia para investigação detalhada.

Testes genéticos estão aumentando as chances de definição do diagnóstico e têm permitido tratamento mais direcionado para a causa. São particularmente úteis em pacientes com encefalopatias epiléticas ou epilepsia *plus* (deficiência intelectual, autismo, características dismórficas ou outras anormalidades congênicas). Os testes com melhor ganho diagnóstico são exoma, seguido pelos painéis. Contudo, há situações em que o diagnóstico necessita do uso de cariótipo ou *microarray*.

Pacientes com epilepsia farmacorresistente (falha de dois fármacos) devem ser investigados em centros terciários especializados, com RMC direcionada, vídeo-EEG e, possivelmente, exames de medicina nuclear. A investigação mais extensa fora desse contexto é geralmente pouco custo-efetiva.

Referências bibliográficas

1. Bergery GK. Management of a first seizure. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1 Epilepsy):38-50.
2. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(12):1561-72.
3. Jetté N, Wiebe S. Initial evaluation of the patient with suspected epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(2):339-50, vii.
4. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147-53.
5. Xia L, Ou S, Pan S. Initial response to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy as a predictor of long-term outcome. *Front Neurol*. 2017;8:658.
6. Doerrfuss JI, Kowski AB, Holtkamp M. Etiology-specific response to antiseizure medication in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2021;62(9):2133-41.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

8. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2006;67(5):848-52.
9. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705-13.
10. 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(6):1069-77.
11. Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav*. 2018;80:68-74.
12. Erba G, Moja L, Beghi E, et al. Barriers toward epilepsy surgery. A survey among practicing neurologists. *Epilepsia*. 2012;53(1):35-43.
13. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
14. Engel J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(9):922-30.
15. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005;128(5):1188-98.
16. Sperling MR, Barshow S, Nei M, et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-44.
17. Sheikh SR, Kattan MW, Steinmetz M, et al. Cost-effectiveness of surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy in the US. *Neurology*. 2020;95(10):e1404-16.
18. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3):310-8.
19. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985-1014.
20. Acharya JN, Acharya VJ. Overview of EEG montages and principles of localization. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(5):325-9.
21. Tatum W. EEG interpretation: common problems. *Clinical Practice*. 2012;9:527-38.
22. Tatum WO. How not to read an EEG: concluding statements. *Neurology*. 2013;80(1 suppl. 1):S52-53.
23. Benbadis SR, Kaplan PW. The dangers of over-reading an EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(4):249.
24. Peltola ME, Leitinger M, Halford JJ, et al. Routine and sleep EEG: minimum recording standards of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the International League Against Epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2023;147:108-20.
25. Ramantani G, Maillard L, Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure*. 2016;41:196-200.
26. Hasan TF, Tatum WO. When should we obtain a routine EEG while managing people with epilepsy? *Epilepsy Behav Rep*. 2021;16:100454.
27. Smith S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(suppl. 2):ii2-7.
28. Panayiotopoulos CP. Optimal use of the EEG in the diagnosis and management of epilepsies. In: *The epilepsies: seizures, syndromes and management* [Internet]. Bladon Medical Publishing, 2005 [cited 2023 Jun 18]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2601/>. Acesso em: 25 jun 2024.
29. Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, et al. Yield of epileptiform EEG abnormalities in incident unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(9):1389-98.
30. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701.
31. Faulkner HJ, Arima H, Mohamed A. Latency to first interictal epileptiform discharge in epilepsy with outpatient ambulatory EEG. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(9):1732-5.
32. Arntsen V, Sand T, Syvertsen MR, et al. Prolonged epileptiform EEG runs are associated with persistent seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;134:26-32.
33. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
34. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology*. 2000;54(2):340-5.

35. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, et al. Continuous vs. routine electroencephalogram in critically ill adults with altered consciousness and no recent seizure: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(10):1225-32.
36. Laue-Gizzi H. Discontinuation of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Aust Prescr.* 2021;44(2):53-6.
37. Kural MA, Duez L, Hansen VS, et al. Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: a clinical validation study. *Neurology.* 2020;94(20):e2139-47.
38. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(5):283-92.
39. Demarest ST, Brooks-Kayal A. From molecules to medicines: the dawn of targeted therapies for genetic epilepsies. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(12):735-45.
40. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, et al. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *The Lancet Neurology.* 2008;7(3):231-45.
41. Hildebrand MS, Dahl HHM, Damiano JA, et al. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet.* 2013;50(5):271-9.
42. Paavola JT, Jokimäki J, Huttunen TJ, et al. Long-term risk of epilepsy in subarachnoid hemorrhage survivors with positive family history: a population-based follow-up study. *Neurology [Internet].* 2023 Aug 29 [cited 2023 Sep 12]. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/early/2023/08/29/WNL.0000000000207737>. Acesso em: 25 jun 2024.
43. Smith L, Malinowski J, Ceulemans S, et al. Genetic testing and counseling for the unexplained epilepsies: an evidence-based practice guideline of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling.* 2023;32(2):266-80.
44. Mei D, Parrini E, Marini C, et al. The impact of next-generation sequencing on the diagnosis and treatment of epilepsy in paediatric patients. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(4):357-73.
45. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1219-28.
46. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, et al. Genetic testing for the epilepsies: a systematic review. *Epilepsia.* 2022;63(2):375-87.
47. Poduri A. When should genetic testing be performed in epilepsy patients? *Epilepsy Curr.* 2017;17(1):16-22.
48. Syrbe S. Developmental and epileptic encephalopathies – Therapeutic consequences of genetic testing. *Medizinische Genetik.* 2022;34(3):215-24.
49. Vignoli A, Bisulli F, Darra F, et al. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:83-93.
50. Mefford HC. Clinical genetic testing in epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2015;15(4):197-201.
51. Orsini A, Zara F, Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. *Neurosci Lett.* 2018;667:4-9.
52. Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Møller RS, et al. Epilepsy genetics and precision medicine in adults: a new landscape for developmental and epileptic encephalopathies. *Front Neurol.* 2022;13:777115.
53. Lindy AS, Stosser MB, Butler E, et al. Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders. *Epilepsia.* 2018;59(5):1062-71.
54. Ventura R, Beltrán-Corbellini Á, Toledano R, et al. Epileptogenic focal lesions in Dravet syndrome: a warning to investigators. *Epileptic Disord.* 2023.
55. Foadelli T, Lagae L, Goffin K, et al. Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) as a guide in localizing childhood epilepsy. *Epilepsia Open.* 2019;5(1):61-72.
56. Patil SG, Cross JH, Kling Chong W, et al. Is streamlined evaluation of children for epilepsy surgery possible? *Epilepsia.* 2008;49(8):1340-7.
57. Kwon CS, Chang EF, Jetté N. Cost-effectiveness of advanced imaging technologies in the presurgical workup of epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2020;20(1):7-11.

Como tratar os diferentes tipos de crises, epilepsias e síndromes epilépticas?

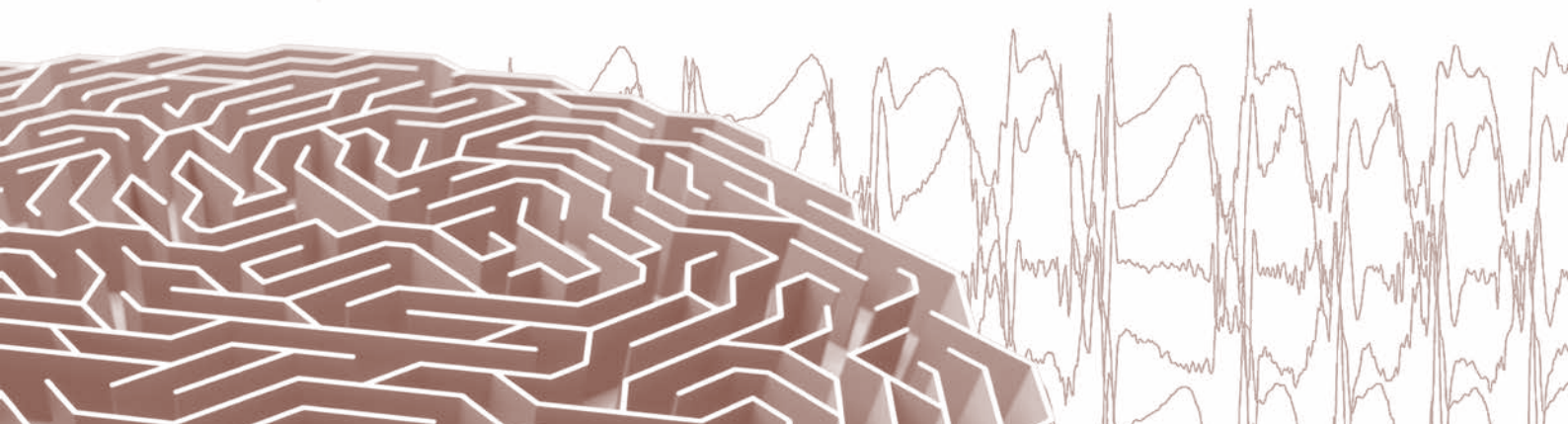
Ricardo Brioschi

Aline de Fátima Dias

Rafael Batista João

Marina Koutsodontis Machado Alvim

Clarissa Lin Yasuda



Introdução

O tratamento das epilepsias deve envolver medidas farmacológicas e não farmacológicas. Contudo, apesar dos esforços e pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos, é importante saber que cerca de 30% dos pacientes com epilepsia não apresentarão adequado controle de crises com o uso de fármacos anticrises (FACs), mesmo que bem indicados e tolerados. Os indivíduos que não conseguem o controle de crises com medicações são considerados farmacorresistentes e devem ser referenciados para tratamento com epileptologistas em centros especializados no tratamento de epilepsias, visando à avaliação de terapêuticas alternativas, como abordagem cirúrgica, dieta cetogênica e/ou uso de dispositivos como VNS (estimulador de nervo vago), entre outras.^{1,2}

Quando iniciar o tratamento medicamentoso?

Antes do início do tratamento medicamentoso, é fundamental que o caso clínico seja apropriadamente revisado para o estabelecimento de um diagnóstico preciso de epilepsia. Diagnósticos diferenciais devem fazer parte dessa contemplação clínica, uma vez que não são infrequentes os *mimickers* de crises epiléticas (a exemplo de crises não epiléticas fisiológicas, crises não epiléticas psicogênicas, distúrbios do movimento, transtornos do sono, entre outros).³ Sempre que possível, deve-se classificá-la como focal ou generalizada para que, então, proceda-se à melhor escolha de fármacos conforme o caso selecionado, levando ainda em consideração particularidades do paciente (como idade e comorbidades) e peculiaridades do FAC.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de epilepsia, com base nos últimos critérios operacionais da ILAE (International League Against Epilepsy), de 2017, considera-se que o caso em questão apresenta risco superior a 60% de recorrência de crises e, portanto, deve-se considerar o início de tratamento farmacológico.^{1,4}

Orientações gerais e medidas não farmacológicas

Evitar fatores desencadeantes

A adequada orientação dos pacientes quanto aos possíveis desencadeantes de crise, à necessidade de adequada adesão medicamentosa e como proceder quando da ocorrência de crises epiléticas é imprescindível para o melhor manejo dos pacientes. Pessoas com epilepsia devem saber que, na maioria dos casos, ocasiões de privação de sono, abuso de álcool ou outras substâncias psicoativas, infecções e outros processos inflamatórios, além do uso irregular dos fármacos anticrises (FACs), podem atuar como possíveis precipitantes ou gatilhos para os eventos clínicos. Cabe ainda lembrar que a exposição a luzes estroboscópicas também pode atuar como fator desencadeante para algumas síndromes epiléticas que tenham como característica a ocorrência de crises reflexas e fotossensibilidade (como na epilepsia mioclônica juvenil).⁵

O que fazer durante a crise

Pacientes e familiares também devem ser orientados sobre a melhor conduta quando da ocorrência de uma crise epilética. Orientações devem ser enfatizadas para que se evitem atitudes intempestivas (como introduzir a mão ou objetos na boca do paciente, o que pode oferecer risco a ele ou a quem o está assistindo). Posicionamento em decúbito lateral, para evitar broncoaspiração, proteção da cabeça e membros, para evitar outras lesões, e pronta quantificação da duração dos eventos são fundamentais para prestar adequado auxílio durante o evento.

De maneira geral, orienta-se que o serviço de emergência seja acionado quando uma crise tônico-clônica generalizada/bilateral tenha duração superior a cinco minutos, em caso de crises sequenciais ou repetidas ou mediante identificação de complicações clínicas relacionadas ao evento.

Como iniciar o tratamento farmacológico?

Princípios gerais

Atualmente, há uma ampla gama de possibilidades de FACs, os quais, historicamente, são classificados em três gerações de acordo com seu período de comercialização (Tabela 1).

Tabela 1. Gerações de FACs

<p>Primeira geração (da metade do século XIX até a metade do século XX)</p>	<p>Etossuximida Metossuximida Primidona Fensuximida Fenacemida Corticosteroides/ACTH Parametadiona Mefenitoína Trimetadiona Acetazolamida Fenitoína (PHT) Fenobarbital (PB) Mefobarbital</p>
<p>Segunda geração (da metade do século XX até meados de 1990)</p>	<p>Clobazam Clonazepam Valproato (VPA) Carbamazepina (CBZ) Diazepam Sultiam Clordiazepóxido</p>
<p>Terceira geração (de 1990 até os dias atuais)</p>	<p>Perampanel Eslicarbazepina Lacosamida Rufinamida Estiripentol Pregabalina Levetiracetam Tiagabina Topiramato Gabapentina Felbamato Oxcarbazepina Lamotrigina (LTG) Zonisamida Vigabatrina Progabida Canabidiol Fenfluramina Cenobamato</p>

Alguns princípios básicos devem ser considerados em todos os tratamentos propostos, visando à eficácia da medicação no controle dos eventos epiléticos e com menor probabilidade de eventos adversos:^{1,2}

- **Preferência pela monoterapia.** Sempre que possível, esta é a opção indicada, visto que está associada à melhor/maior adesão ao tratamento e menor risco de eventos adversos decorrentes de potenciais interações medicamentosas da politerapia. A dose do FAC deve ser aumentada lentamente, até o controle das crises, considerando a tolerância do paciente pelo surgimento de efeitos colaterais.
- **Ingesta após refeições (ou com estômago cheio).** É importante orientar pacientes, familiares e cuidadores que FACs não precisam ser ingeridos com intervalos precisos de 8 nem 12 horas. Os pacientes devem ingerir FACs após as refeições, para uma absorção mais lenta, com menos ocorrência de picos de dose. Essa orientação é importante para facilitar as ingestas (os pacientes não precisam acordar para tomar FACs em jejum) e evitar efeitos colaterais associados a picos de dose. Essa facilitação melhora a adesão ao tratamento.
- **Avaliação da eficácia do fármaco no tratamento do tipo específico de epilepsia.** Antes de iniciar o tratamento, é importante reconhecer os tipos de crises epiléticas, o tipo de epilepsia e, se possível, o diagnóstico da síndrome epilética específica, para que se proceda à adequada escolha de acordo com o perfil de cada medicamento.
- **Início e titulação lentos (*start slow, go slow*).** Recomenda-se que os fármacos sejam iniciados lentamente para reduzir eventos adversos, proporcionando melhor tolerância à terapia e melhor adesão medicamentosa. Para alguns fármacos, a titulação lenta é fundamental, buscando-se evitar possíveis reações indesejáveis ou, até mesmo, graves. Pode-se mencionar o início de carbamazepina (CBZ), que pode provocar sedação, ataxia e sonolência nos primeiros dias a semanas de uso; porém, por um mecanismo de autoindução metabólica, terá seus efeitos colaterais amenizados com manutenção e titulação lenta. Outra medicação com peculiaridades é a lamotrigina (LTG), pelo maior potencial de provocar farmacodermias e *rash* cutâneo (inclusive necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson). Sua titulação deve ser lenta e requer vigilância clínica, uma vez que a ocorrência de farmacodermias têm maior frequência com a rápida titulação.
- **Atenção a possíveis comorbidades dos pacientes e perfil de efeitos colaterais dos fármacos.** Na escolha da medicação, deve-se levar em conta possíveis comorbidades que o paciente já apresente, visando ao tratamento concomitante das condições clínicas (como exemplo, uso de gabapentina em indivíduo com epilepsia

e dor crônica); também é necessário evitar certos fármacos, por seus eventos adversos comuns (por exemplo, o uso de levetiracetam em pacientes com transtornos psiquiátricos graves, especialmente transtornos depressivos, o que poderia agravar seus sintomas).

- **Atenção às possíveis interações medicamentosas.** É fundamental conhecer os mecanismos de ação (evitando redundância, caso se opte em algum momento pela associação de fármacos anticrises) e possíveis interações com outros fármacos durante o tratamento. Uma situação frequente e de extrema atenção refere-se ao uso de medicações com propriedades farmacocinéticas de indução enzimática hepática (como fenitoína [PHT] ou carbamazepina [CBZ]). Tais fármacos atuam sobre enzimas do citocromo P450, potencialmente reduzindo o nível sérico de outros fármacos. A interação citada é importante e deve ser considerada sempre que se opte por iniciar essas medicações e, em especial, se o paciente já faz uso ou iniciará outros fármacos que podem sofrer esse efeito metabólico, como quimioterápicos, anticoagulantes, anticoncepcionais hormonais, entre outros, por possível interação e redução da eficácia medicamentosa.

A eficácia dos FACs apresenta-se de forma distinta nos grupos de epilepsias focais e generalizadas. Na tabela 2, há alguns dos principais fármacos primariamente eficazes contra crises focais, e os de amplo espectro, úteis tanto em crises focais como generalizadas.

Tabela 2. Perfil dos FACs em relação ao tipo de crise epiléptica

Fármacos de amplo espectro (eficazes em crises focais e generalizadas)	Fármacos eficazes em crises focais
Brivaracetam, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, topiramato, valproato, zonisamida, rufinamida, etossuximida (esta última com aplicação clínica quase que exclusivamente em crises de ausência típicas).	Carbamazepina, lacosamida, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, estiripentol, tiagabina, vigabatrina, pregabalina, gabapentina

Epilepsias focais

Com exceção da etossuximida, que apresenta ação mais restrita para o controle das crises generalizadas do tipo ausência típica, praticamente todos os fármacos disponíveis no Brasil podem ser utilizados para o tratamento das epilepsias focais. A escolha por determinado fármaco deve ser considerada segundo o perfil do paciente (como comorbidades concomitantes) e do FAC (como eventos adversos possíveis).

Atualmente, os principais fármacos utilizados para o controle de crises nesse grupo de pacientes, em monoterapia, incluem lamotrigina (LTG), lacosamida (LCS), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina e carbamazepina. Tanto as classes de fármacos mais antigas quanto as novas apresentam eficácia semelhante para o controle de crises epiléticas, todavia, em geral, os fármacos mais recentes têm melhor perfil de eventos adversos e melhor índice de tolerabilidade. As descrições acerca dos principais fármacos utilizados, forma de titulação, mecanismo de ação e principais efeitos adversos estão sumarizadas na tabela 3.^{6,7}

Cabe a consideração de que a lamotrigina (LTG), um dos principais e mais utilizados FACs disponíveis para o tratamento de epilepsias, deverá ser introduzida mediante lenta titulação, em especial se o paciente já estiver em uso de ácido valproico (VPA). Tal ácido é uma medicação com propriedade farmacocinética inibidora enzimática sobre diversas enzimas do citocromo P450 (diferentemente da CBZ, PHT ou PB, que são indutores), sendo capaz de elevar os níveis séricos de LTG e aumentar o risco já conhecido de farmacodermia (sobretudo, nos primeiros dois a três meses do início). Caso isso ocorra, tal fármaco deverá ser descontinuado e contraindicado.^{1,2,8}

Epilepsias generalizadas

Para o adequado tratamento farmacológico das epilepsias generalizadas, é necessário determinar os tipos de eventos epiléticos apresentados pelo paciente e, se possível, firmar um diagnóstico da síndrome epilética em questão (o que será relevante na definição do prognóstico do paciente). As principais opções terapêuticas são os fármacos de amplo espectro (Tabela 2).

Os principais FACs disponíveis no Brasil para o tratamento das epilepsias generalizadas em monoterapia são valproato (VPA), levetiracetam (LEV), topiramato (TPM) e lamotrigina (LTG). Em relação às epilepsias do tipo ausência infantil, etossuximida e VPA foram os que demonstraram maior eficácia no controle das crises do tipo ausência típica, portanto são frequentemente a opção escolhida para tratamento.⁹ Ainda, é importante lembrar que fármacos como CBZ e PHT podem agravar a frequência de crises do tipo ausência ou mesmo ser os desencadeantes de *status* de ausência.^{1,2,7}

Pontuam-se, também, particularidades no tratamento das epilepsias generalizadas que se apresentam com mioclonias. Nesse grupo de pacientes, sabe-se que o uso de alguns fármacos, em especial bloqueadores de canais de sódio (fenitoína, carbamazepina e oxcarbazepina) e outros fármacos (gabapentina, pregabalina e vigabatrina), pode agravar a frequência de mioclonias, portanto seu uso não é recomendado. Tal fenômeno também pode ocorrer com as crises de ausência. Em relação à LTG, também foram descritos casos de agrava-

mento de crises mioclônicas (ainda que não em acentuada frequência). Portanto, quando administrada a esses pacientes, são fundamentais atenção e suspensão da medicação, caso necessário. Nessas síndromes epiléticas, VPA, LEV, TPM e BDZs (como clobazam, clonazepam ou nitrazepam, estes como terapias adjuvantes, e não em monoterapia) são frequentemente utilizados.

Particularidades do tratamento de mulheres com epilepsia (focal ou generalizada)

Dois aspectos muito importantes devem ser considerados para a escolha de FAC para o tratamento de crises em mulheres em idade fértil:¹⁰

- 1) FACs que causam indução enzimática (como CBZ, PHT e PB) reduzem muito o nível sérico dos anticoncepcionais orais, aumentando o risco de gestações indesejadas; o método anticoncepcional a ser orientado (na impossibilidade de uso de FAC não indutor) é o dispositivo intrauterino (preferencialmente DIU hormonal, sempre que possível). Na impossibilidade do uso de DIU, a alternativa é o uso de acetato de medroxiprogesterona injetável.¹⁰
- 2) Para mulheres em idade fértil, VPA não é recomendado pelo alto potencial teratogênico.¹¹

Tabela 3. Principais fármacos, mecanismo de ação, forma de titulação, doses máximas e efeitos colaterais

Fármaco	Mecanismo de ação	Titulação (em adultos)	Dose máxima	Principais eventos adversos
Carbamazepina	Bloqueador de canais de sódio	Início: 100 a 200 mg/dia e aumentos de 200 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose inicial: 400 a 600 mg/d Dose terapêutica, em geral: 400 a 1.600 mg/d em 2-3 tomadas diárias	2.400 mg/dia	Hiponatremia, cefaleia, tontura e ataxia, sonolência Idiossincráticos: <i>rash</i> cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, discrasias sanguíneas, arritmias cardíacas; a longo prazo, osteopenia ou osteoporose e ganho de peso
Clobazam	Ação sobre receptores GABA-A (inibitórios) e aumento da abertura de canais de cloro mediados por GABA	Início: 10 mg/dia e aumento de 10 a 20 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica, em geral: 10 a 40 mg/d em 1-2 tomadas diárias	60 mg/d	Sonolência, tontura, ataxia, fadiga, depressão, disfunção sexual; a longo prazo, abstinência e tolerância

Fármaco	Mecanismo de ação	Titulação (em adultos)	Dose máxima	Principais eventos adversos
Clonazepam	Ação sobre receptores GABA-A (inibitórios) e aumento da abertura de canais de cloro mediados por GABA	Início: 0,5 mg/dia e aumento de 0,5 a 1 mg/dia a cada 3 dias a 1 semana Dose terapêutica, em geral: 2 a 8 mg/d em 2-4 tomadas diárias	20 mg/d	Sonolência, hipersecreção brônquica (pneumonia aspirativa). A longo prazo, abstinência e tolerância
Diazepam	Ação sobre receptores GABA-A (inibitórios) e aumento da abertura de canais de cloro mediados por GABA	Útil em estado de mal epilético. Dose inicial de 10 a 20 mg, via endovenosa	40 mg, EV	Rebaixamento do nível de consciência, depressão respiratória e hipotensão
Etossuximida	Bloqueio dos canais de cálcio tipo T voltagem-dependentes nos neurônios talâmicos	Início: 250 a 500 mg/dia e aumento de 250 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica, em geral: 500 a 1.500 mg/d em 2 tomadas diárias	1.500 a 2.000 mg/d	Perda de apetite, sonolência, tontura, cefaleia, alterações gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, perda ponderal etc.)
Fenitoína	Bloqueador de canal de sódio	Início: 100 mg/dia e aumentos de 50 a 100 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica, em geral: 200 a 400 mg/d em 2-3 tomadas diárias	500 mg/d	Sonolência, tontura e ataxia, hipertrofia gengival, hirsutismo, perda mineral óssea, neuropatia periférica, síndrome de PHT fetal Idiossincráticos: <i>rash</i> , síndrome de Stevens-Johnson
Fenobarbital	Ação sobre receptores GABA-A (inibitório) e prolongamento do tempo de abertura de canais de cloro Afeta a condutância de cálcio, sódio e potássio	Início: 50 a 100 mg/dia e aumentos de 50 a 100 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica, em geral: 50 a 200 mg/d em 1-2 tomadas diárias	200 a 300 mg/d	Sonolência, lentificação psicomotora, alterações de humor, perda mineral óssea, contratura de Dupuytren, síndrome do ombro congelado

Fármaco	Mecanismo de ação	Titulação (em adultos)	Dose máxima	Principais eventos adversos
Gabapentina	Ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependentes diminuindo seu influxo e a liberação de neurotransmissores (glutamato, noradrenalina e substância P)	Início: 300 a 400 mg/dia e aumentos de 300 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica, em geral: 900 a 1.800 mg/d em 2-3 tomadas diárias	3.600 mg/d	Sonolência, tontura e ataxia, ganho de peso, hiponatremia, edema periférico
Lamotrigina	Bloqueador de canais de sódio Modula a condutância do cálcio envolvida na liberação de aminoácidos excitatórios na via corticoestriatal Ação em receptores NMDA	Sem VPA: início 25 mg/dia e aumentos de 25 mg/dia a cada 1-2 semanas Dose terapêutica, em geral: 200 a 400 mg/d Com VPA: 12,5 mg/dia e aumentos de 12,5 mg/dia a cada 1-2 semanas Dose terapêutica em geral: 100 a 200 mg/d em 2 tomadas diárias	Sem VPA, fora do período gestacional: 600 a 700 mg/dia. No período gestacional, doses maiores podem ser necessárias. Com VPA: 200-300 mg/d	Tremores, tontura e ataxia, cefaleia, náuseas e vômitos Idiossincráticos: <i>rash</i> cutâneo, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson
Lacosamida	Bloqueador de canais de sódio (canais lentos)	Início: 50 a 100 mg/dia e aumentos de 50 a 100 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica em geral: 200 a 400 mg/d em 2 tomadas diárias	400 mg/d	Aumento do intervalo PR, tontura e ataxia, tremor e cefaleia
Levetiracetam	Ligação a vesículas SV2A, impedindo sua fusão à membrana e liberação de neurotransmissores excitatórios (ex.: glutamato)	Início: 500 mg/dia e aumentos de 250 a 500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas. Dose terapêutica em geral: 1.000 a 3.000 mg/d em 2 tomadas diárias	4.500 mg/d	Sonolência, depressão e psicose (em especial, em pacientes com antecedentes psiquiátricos), tontura, cefaleia
Oxcarbazepina	Bloqueador de canais de sódio Modulador de canais de potássio e de canais de cálcio do tipo N	Início: 300 mg/dia e aumentos de 300 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica em geral: 900 a 1.800 mg/d em 2 tomadas diárias	3.000 mg/dia	Hiponatremia, cefaleia, tontura e ataxia, sonolência

Fármaco	Mecanismo de ação	Titulação (em adultos)	Dose máxima	Principais eventos adversos
Pregabalina	Ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio voltagem-dependentes, diminuindo seu influxo e a liberação de neurotransmissores	Início: 50 a 75 mg/dia com aumentos de 50 a 75 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica em geral: 150 a 450 mg/d em 2 tomadas diárias	600 mg/dia	Sonolência, tontura e ataxia, ganho de peso, edema periférico
Primidona	Ação sobre receptores GABA-A (inibitório) e prolonga o tempo de abertura de canais de cloro	Início: 100 a 125 mg/dia com aumentos de 100 a 125 mg/d a cada 3 dias Dose terapêutica em geral: 250-750 mg/d em 3-4 tomadas diárias	2.000 mg/dia	Sonolência, lentificação psicomotora, alterações de humor, perda mineral óssea, contratura de Dupuytren, síndrome do ombro congelado
Topiramato	Antagonismo de receptores AMPA; aumento de atividade gabaérgica; bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes Inibição fraca da anidrase carbônica	Início: 25 a 50 mg/dia com aumentos de 25 a 50 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica em geral: 100 a 300 mg/d em 2 tomadas diárias	600 mg/dia	Manifestações cognitivas (redução da fluência verbal, bradipsiquismo), glaucoma, litíase renal, parestesias, perda ponderal
Ácido valproico, valproato de sódio ou divalproato de sódio	Bloqueio de canais de cálcio do tipo T no tálamo; aumento de atividade gabaérgica; bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes e atenuação da atividade glutamatérgica excitatória	Início: 250 a 500 mg/dia com aumentos de 250 a 500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas Dose terapêutica em geral: 500 a 2.000 mg/d	3.000 mg/dia	Náuseas, vômitos, sonolência, alopecia, ganho ponderal, tremores, parkinsonismo, trombocitopenia, pancreatite e pseudoatrofia cerebral idiossincráticos: encefalopatia por VPA e hepatotoxicidade grave
Vigabatrina	Inibe irreversivelmente a GABA transaminase	Início: 250 a 500 mg/d e aumentos de 250 a 500 mg/d a cada 1 a 2 semanas. Dose terapêutica em geral: 100 a 300 mg/d em 1-2 tomadas diárias	4.000 mg/d	Constricção concêntrica do campo visual (irreversível), sonolência, fadiga, tontura, nistagmo, ataxia, ganho de peso, turvação visual, diplopia, diarreia, depressão, psicose

Associações de fármacos anticrises

A monoterapia é a abordagem preferencial no manejo da epilepsia por sua melhor aderência, risco reduzido de interações medicamentosas e menor frequência de eventos adversos. Entretanto, ao redor de um terço dos pacientes continua a apresentar crises epiléticas, apesar da monoterapia adequada. Nesses casos, a terapia combinada torna-se uma importante estratégia. Na prática clínica, a escolha da combinação de FACs é um processo complexo, que envolve a consideração de fatores como o(s) tipo(s) de crise(s) epilética(s), a síndrome epilética (quando possível o diagnóstico), comorbidades clínicas e psiquiátricas, potenciais interações medicamentosas e o perfil individual de eventos adversos de cada FAC.

Do ponto de vista farmacológico, o conceito fundamental da terapia combinada é a associação de FACs com diferentes mecanismos de ação, objetivando-se o sinergismo de efeitos. De forma geral, alguns FACs podem atuar predominantemente no bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, outros, nos canais de cálcio voltagem-dependentes, enquanto outros podem modular os sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos. Assim, várias associações podem ser realizadas, considerando-se esses diferentes mecanismos de ação.

Por exemplo, para o tratamento de um paciente com crises epiléticas de início focal de difícil controle com CBZ (ação em canais de sódio voltagem-dependentes), pode-se considerar a adição de LEV, o qual modula a liberação de glutamato por meio da ligação às proteínas vesiculares sinápticas. Tal combinação atua em diferentes aspectos da excitabilidade neuronal. A combinação adequada, além de aumentar a efetividade terapêutica, também pode evitar a toxicidade relacionada com o uso de altas doses na monoterapia. Por outro lado, a escolha incorreta pode elevar a chance de eventos adversos. Um exemplo clássico seria a combinação de dois FACs com mecanismos de bloqueio de canais de sódio voltagem-dependentes, causando ou agravando manifestações atáxicas (exemplos: PHT e CBZ).^{1,2,8}

Além disso, é primordial o conhecimento sobre quais FACs apresentam efeitos indutores ou inibidores hepáticos sobre enzimas do citocromo P450. CBZ, PHT, PB e primidona são indutores enzimáticos e a combinação entre estes pode não ser favorável em termos de alcance de nível sérico terapêutico, além da potencialização de efeitos colaterais. Neste contexto, VPA é o grande exemplo de FAC inibidor enzimático. Além de seus mecanismos de ação próprios, sua combinação com outros FACs pode favorecer o efeito destes pela elevação nos níveis séricos. Entretanto, essa mesma interação farmacocinética também pode aumentar a chance de intoxicação ou de reações adversas (alguns exemplos são as combinações com LTG ou CBZ).^{8,12}

A tabela 4 expõe sugestões de combinações de FACs e seus respectivos mecanismos de ação para tratamento das epilepsias focais e/ou generalizadas; há, no entanto, outras possibilidades de politerapia racional.

Tabela 4. Combinações de FACs, mecanismos de ação e sugestões de tratamento de acordo com o tipo de epilepsia

Combinações de FAC e seus mecanismos de ação	Tipo de epilepsia a ser tratada
CBZ, OXC ou LCS (bloqueio de canais de sódio) + clobazam (ação sobre receptores GABA)	Focal
Carbamazepina, oxcarbazepina ou lacosamida (bloqueio de canais de sódio) + levetiracetam (menos liberação de glutamato)	Focal
Levetiracetam (menos liberação de glutamato) + lacosamida (bloqueio de canais de sódio lentos)	Focal
Levetiracetam (menos liberação de glutamato) + CBZ (bloqueio de canais de sódio)	Focal
Levetiracetam (menos liberação de glutamato) + clobazam (ação sobre receptores GABA)	Focal e/ou generalizada
Levetiracetam (menos liberação de glutamato) + lamotigina (amplo espectro)	Focal e/ou generalizada
Levetiracetam (menos liberação de glutamato) + topiramato (amplo espectro)	Focal e/ou generalizada
CBZ, OXC ou LCS (bloqueio de canais de sódio) + topiramato (amplo espectro)	Focal
Ácido valproico* (amplo espectro) + lamotigina (amplo espectro)	Focal e/ou generalizada
Ácido valproico* (amplo espectro) + etossuximida (bloqueio de canais de cálcio tipo T)	Generalizada
Ácido valproico* (amplo espectro) + topiramato (amplo espectro)	Generalizada

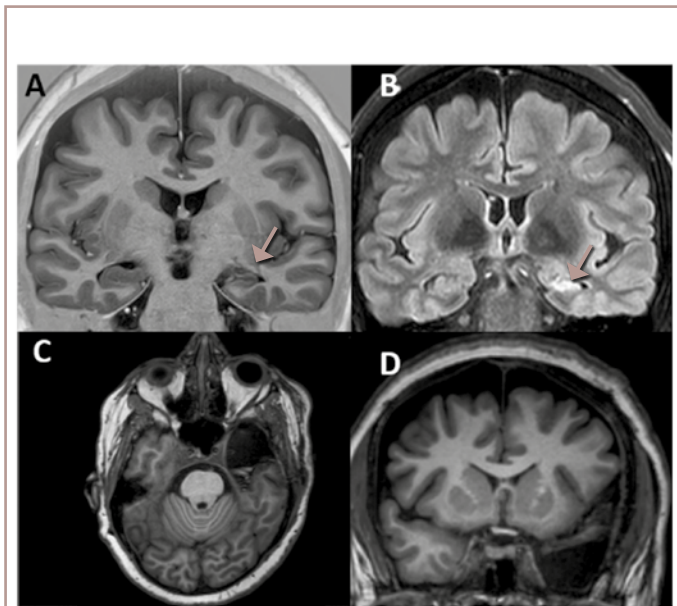
*Se possível, deve-se evitar em mulheres em idade fértil.

Por fim, também não é incomum a necessidade de uso de mais de dois FACs para o controle de crises epilépticas. Nesses casos, alguns exemplos são a associação de benzodiazepínicos como terceiro FAC, como clobazam e clonazepam (esse último especialmente no caso de crises mioclônicas).

O que fazer quando os fármacos anticrises não controlam as crises?

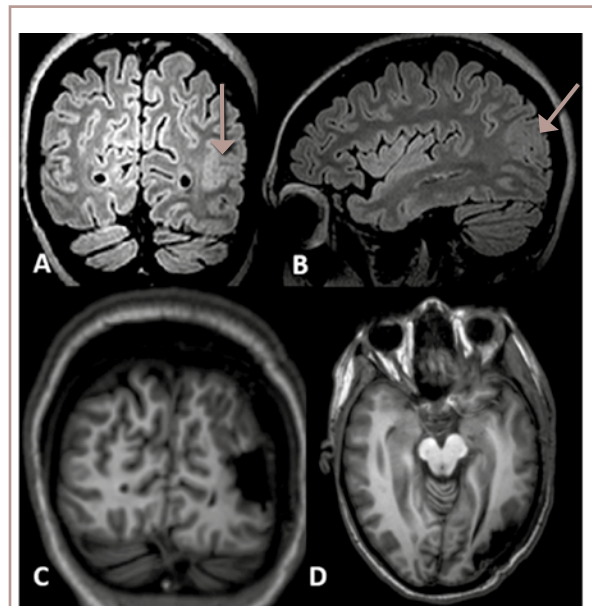
Aproximadamente 30% das pessoas com epilepsia persistem com crises recorrentes, mesmo com tratamento medicamentoso adequado e tolerado (inclusive, com politerapia) e mesmo com o uso de FACs

mais modernos. É essencial o reconhecimento da refratariedade aos FACs, uma vez que estudos mostram que tais pacientes podem se beneficiar de tratamentos adjuvantes alternativos, incluindo cirurgia, neuromodulação e dieta cetogênica.¹³ Pacientes com crises persistentes devem ser encaminhados precocemente a centros terciários para serem investigados como possíveis candidatos à cirurgia ou a outra terapia alternativa. As figuras 1 e 2 mostram imagens de pacientes com epilepsia farmacorresistente que foram operados e ficaram livres de crise.



Fonte: Laboratório de Neuroimagem da Unicamp.

Figura 1. Imagens de ressonâncias pré e pós-operatória de cirurgia de epilepsia para um paciente com esclerose hipocampal (seta vermelha). A e B) Imagens com atrofia do hipocampo esquerdo (seta vermelha). Em B, é possível observar hipersinal no hipocampo na sequência FLAIR. C e D) Imagens mostram lacuna cirúrgica.



Fonte: Laboratório de Neuroimagem da Unicamp.

Figura 2. Imagens de paciente com displasia cortical focal occipital submetido à cirurgia. A e B) Imagens de RM 3T (FLAIR e T2) mostram área de borramento cortical (setas vermelhas) sugestivas de displasia cortical. C e D) Imagens de RM 3T mostram lacuna cirúrgica.

Take home message

Apesar de algumas dificuldades, a diferenciação quanto ao tipo de epilepsia focal ou generalizada é essencial para a escolha dos FACs.

Além de não serem a melhor escolha nas epilepsias generalizadas, alguns fármacos podem agravar as crises epiléticas (exemplo: FACs bloqueadores de canal de sódio podem piorar crises mioclônicas e/ou de ausência).

O conhecimento sobre os principais mecanismos de ação e interações farmacocinéticas dos FACs é fundamental para o tratamento correto, especialmente em caso de necessidade de politerapia para outras patologias (como em idosos).

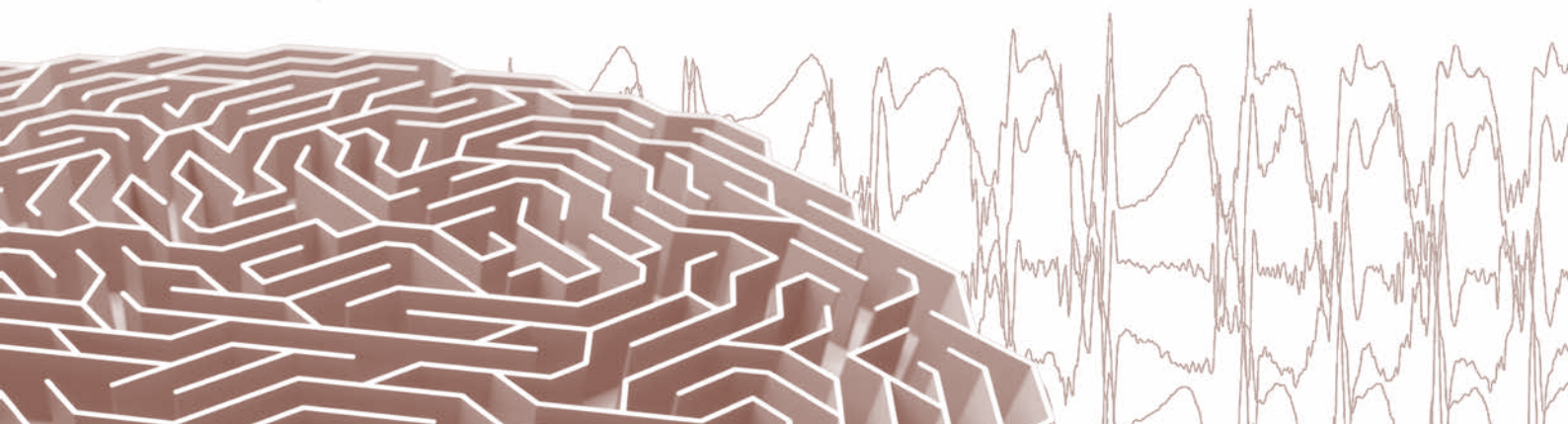
Referências bibliográficas

1. Brigo F, Marson A. Approach to the medical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(2):483-99.
2. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*. 2022;327(13):1269-81.
3. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, et al. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disord*. 2020;22(6):716-38.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
5. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99.
6. Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29(11):893-904.
7. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1375-86.
8. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
9. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.
10. Bui E. Women's issues in epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(1):399-427.
11. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and pregnancy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28(1):34-54.
12. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
13. Janmohamed M, Brodie MJ, Kwan P. Pharmacoresistance - Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020;168:107790.

Manejo do estado de mal epiléptico: crianças e adultos

Ana Paula Gonçalves

Henrique Ferreira Amâncio



Introdução

O estado de mal epiléptico (EME) é uma emergência que acomete adultos e criança e exige rápido tratamento. A incidência de EME segue uma curva em forma de U em relação à idade do paciente, com maiores frequências de ocorrência entre crianças de 0 a 4 anos e adultos com mais de 60 anos.¹ As primeiras importantes ações são administração de medicamentos venosos para abortar a crise, estabilização clínica, investigação e abordagem da causa do *status*. No pronto atendimento, frequentemente são atendidos pacientes em *status* convulsivo, enquanto entre pacientes internados e críticos predomina o *status* não convulsivo, que exige alta suspeição clínica e eletroencefalograma para o diagnóstico.²

Fisiopatologia

A maioria das crises dura três minutos e cessa espontaneamente. Crises com duração superior a cinco minutos raramente são interrompidas sem a administração de fármacos anticrises (FACs).³ À medida que uma crise se inicia, mecanismos para conter a hiperexcitabilidade são ativados e a crise é interrompida. Quando esses mecanismos falham, a crise se perpetua e abre o quadro de *status epilepticus*.⁴ Esse período em que há falha dos mecanismos detentores da crise foi determinado pela *International League Against Epilepsia* (ILAE) como tempo T1.⁵ A falência desses mecanismos marca uma transição crítica para uma fase em que há inflamação neuronal, disfunção da barreira hematoencefálica, endocitose de receptores inibitórios gama-aminobutírico (GABA) e externalização de receptores excitatórios N-metil-D-aspartato (NMDA) e amino-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA).⁶ Ao passo que se a crise se prolonga, há injúria e dano celular levando à morte neuronal.⁷ A esse tempo necessário para haver danos celulares irreversíveis a ILAE chamou de tempo T2. Para as crises tônico-clônicas generalizadas, o tempo T1 é de cinco minutos e o T2, de 30 minutos. Essa estratificação temporal foi incorporada na definição de estado de mal epiléptico proposta pela ILAE.⁵

Definição

A primeira definição de estado de EME foi proposta por Gastaut, em 1962, como sendo “convulsões que persistem por tempo suficiente ou se repetem com frequência suficiente para produzir uma condição

epiléptica fixa ou duradoura”.⁸ À medida que a compreensão dessa condição avançou, outras definições surgiram e, durante anos, o conceito de Treiman foi o mais bem aceito, tendo como *status* uma crise com duração superior a 30 minutos ou crises recorrentes sem que houvesse recuperação da consciência entre estas. Esse tempo de 30 minutos foi progressivamente reduzido, refletindo a consciência da necessidade de pronta assistência e tratamento. Desta forma, em 2012, a *Neurocritical Care Society* propôs que fosse tratada como EME toda crise com duração superior a cinco minutos.⁹ Por fim, a definição mais atual de *status* foi a proposta em 2015 pela ILAE que leva em consideração os dois tempos operacionais descritos anteriormente (Tabela 1).⁵

Considera-se estado de mal refratário quando a crise persiste em detrimento da administração de dois FACs, sendo um deles um benzodiazepínico e o outro um dos medicamentos de primeira linha. O estado de mal é dito super-refratário quando perdura por mais de 24 horas, apesar da administração dos medicamentos de terceira linha, ou seja, dos anestésicos endovenosos, ou recorre durante a suspensão destes.¹⁰ Quando essa condição dura por mais de sete dias, há o estado de mal refratário prolongado.¹⁰

Tabela 1. Conceito de estado de mal epiléptico proposto pela ILAE⁵

O estado de mal epiléptico é uma condição resultante da falha dos mecanismos responsáveis pelo término das crises ou do início de mecanismos que levam a crises anormalmente prolongadas (após o ponto de tempo t1). É uma condição que pode ter consequências a longo prazo (após o momento t2), incluindo morte neuronal, lesão neuronal e alteração das redes neuronais, dependendo do tipo e da duração das crises		
Tipo de crise	Tempo t1	Tempo t2
Tônico-clônica	5 minutos	30 minutos
Focal disceptiva (com comprometimento de contato com o meio)	10 minutos	Mais de 60 minutos
Ausência	10 a 15 minutos	Desconhecido

Pitfalls – Eventos paroxísticos que mimetizam crises

A exclusão dos diagnósticos diferenciais é importante nos serviços de urgência, tendo em vista evitar condutas iatrogênicas. Crises funcionais, anteriormente denominadas crises de origem não epiléptica psicogênicas, têm incidência de 33/100.000 e são os eventos não epilépticos que mais frequentemente mimetizam estado de mal, uma vez que são prolongadas, atingindo 10% dos casos selecionados para os ensaios clínicos de tratamento de EME.¹¹

Crises funcionais são menos estereotipadas que as crises epilépticas, apresentam curso flutuante, início e término graduais e, frequentemente, o paciente mantém os olhos fechados durante todo o evento. Os fenômenos motores são variados com movimentos laterolaterais de cabeça, os quais apresentam movimentos corporais assíncronos e arrítmicos, envolvendo todo o corpo, porém com consciência preservada, além de propagação não anatômica e posturas em opistótono.

Ataques de pânico também devem ser considerados e cursam com sintomas autonômicos, como taquicardia e sudorese, e sensório-motores desencadeados por estresse emocional.¹² Transtornos do movimento, como tremores, distonias e mioclonias, também devem ser considerados.¹³

Tratamento

O manejo do EME tem por finalidade cessar as crises para mitigar dano cerebral secundário e evitar complicações sistêmicas. Como qualquer outra emergência, os primeiros passos consistem em garantir vias aéreas pérvias, fornecer oxigênio, adquirir acesso venoso e estabilidade pressórica e tratar prontamente hipoglicemia.¹³

O primeiro medicamento a ser administrado é um benzodiazepínico, considerado medicamento de primeira linha. Diazepam 10 mg, via endovenosa, deve ser administrado e pode ser repetido a cada 60 a 90 segundos, até três vezes, caso as crises não cessem. Alternativamente, midazolam 5 a 10 mg pode ser administrado via intramuscular, bucal, intranasal ou intravenosa. Apesar do risco de depressão respiratória, a administração de benzodiazepínico deve ser realizada prontamente e estudos indicam que a demora na sua administração está relacionada à refratariedade ao tratamento.^{13,14}

Caso os benzodiazepínicos falhem no controle das crises, um medicamento de segunda linha deverá ser administrado. A melhor evidência atual em terapia de segunda linha para tratamento do EME resistente aos benzodiazepínicos foi estabelecida pelo *Status Epilepticus Treatment Trial*, que demonstrou que 20 mg/kg de fosfenitoína, 40 mg/kg de valproato de sódio e 60 mg/kg de levetiracetam têm taxas de sucesso semelhantes no controle do EME, em torno de 50%.¹¹ Estudos anteriores mostraram resultados semelhantes com lacosamida 400 mg e fenitoína 20 mg/kg.¹⁵ A tabela 2 propõe um fluxo de abordagem com as doses dos medicamentos especificadas para adultos e crianças.

Tabela 2. Fluxograma da abordagem inicial de EME

CRISE PERSISTE	Tempo (min.)	ADULTO	PEDIATRIA
	0-5	Estabilização (ABC) Glicemia capilar Oxigenoterapia suplementar	
	5-30	Medicamentos de primeira linha	Midazolam 0,15 mg/kg, IV (máx.: 10 mg) 0,2 mg/kg, IM (máx.: 10 mg) 0,5 mg/kg, IN ou IB (máx.: 10 mg) Diazepam 0,5 mg/kg, IR (máx.: 10 mg) 0,5 mg/kg, IV (máx.: 10 mg)
	30-60	Medicamentos de segunda linha	Fenobarbital 15 mg/kg, IV (máx.: 2,5 g) Fenitoína 20 mg/kg, IV (máx.: 2,5 g) Levetiracetam 60 mg/kg, IV (máx.: 4,5 g) Fenitoína 20mg/Kg IV Levetiracetam 60mg/Kg IV
	> 60	Medicamento de terceira linha	Anestésico IV em infusão contínua*

IM: intramuscular; IV: intravenosa; IN: intranasal; IB: intrabucal; IR: intrarretal.

* Vide tabela 3.

Caso os medicamentos de segunda linha falhem, o passo seguinte será a infusão de agentes anestésicos contínuos.¹⁴ A tabela 3 cita os medicamentos usados nesta etapa com as respectivas doses.

Tabela 3. Anestésicos de infusão contínua

Medicamento	Dose de ataque	Taxa de infusão
Midazolam	0,2 mg/kg	0,1 a 2 kg/h
Propofol	2 mg/kg	30 a 200 µg/kg/min
Cetamina	1 a 2 mg/kg	1,2 a 7,5 mg/kg/h
Pentobarbital	5 mg/kg	0,5 a 5 mg/kg/h
Fenobarbital	20 mg/kg	1 a 4 mg/kg/d dividido(s) em 3 ou 4x/d
Tiopental	2 a 7 mg/kg	0,5 a 5 mg/kg/h

Complicações

Pacientes que após uma crise tônico-clônica generalizada evoluem com rebaixamento do sensório têm alta probabilidade de estar em estado de mal não convulsivo e o diagnóstico só é possível com monitoramento por eletroencefalograma, idealmente monitorização contínua para diagnóstico e acompanhamento de tratamento.¹⁶ A identificação de complicações como acidose metabólica, distúrbios hidroeletrólíticos, tromboembolias e sepse deve ser realizada e tratada prontamente.¹²

Etiologia

O EME visa conter a atividade ictal e tratar suas complicações, devendo ser realizada investigação etiológica. A não identificação e o tratamento da etiologia do quadro são causas frequentes de falência no tratamento

do EME. A principal causa de EME em pacientes com epilepsia prévia é a interrupção do FAC. Esse quadro costuma ter melhor resposta e o tratamento consiste em restabelecer o nível sérico do FAC interrompido. A tabela 4 lista causas agudas e doenças crônicas que podem levar ao EME.¹⁷

Tabela 4. Etiologias do EME

Causas agudas	Causas crônicas
Acidente vascular cerebral (AVC)	Epilepsia
Traumatismo cranioencefálico (TCE)	Tumor cerebral
Doenças infecciosas do sistema nervoso central (SNC) – meningites, abscessos e encefalites	Lesão prévia do SNC – displasias, AVC
Distúrbios metabólicos – hipoglicemia e distúrbios hidroeletrolíticos	
Suspensão de medicamentos – retirada ou má aderência	

Considerações finais

O EME é uma urgência bastante comum que exige atendimento rápido, dinâmico e sistematizado para evitar refratariedade ao tratamento, complicações e sequelas. Além da contenção das crises com medicamentos, o manejo das complicações e a investigação da etiologia devem seguir simultaneamente para um melhor prognóstico do caso.¹⁷

Referências bibliográficas

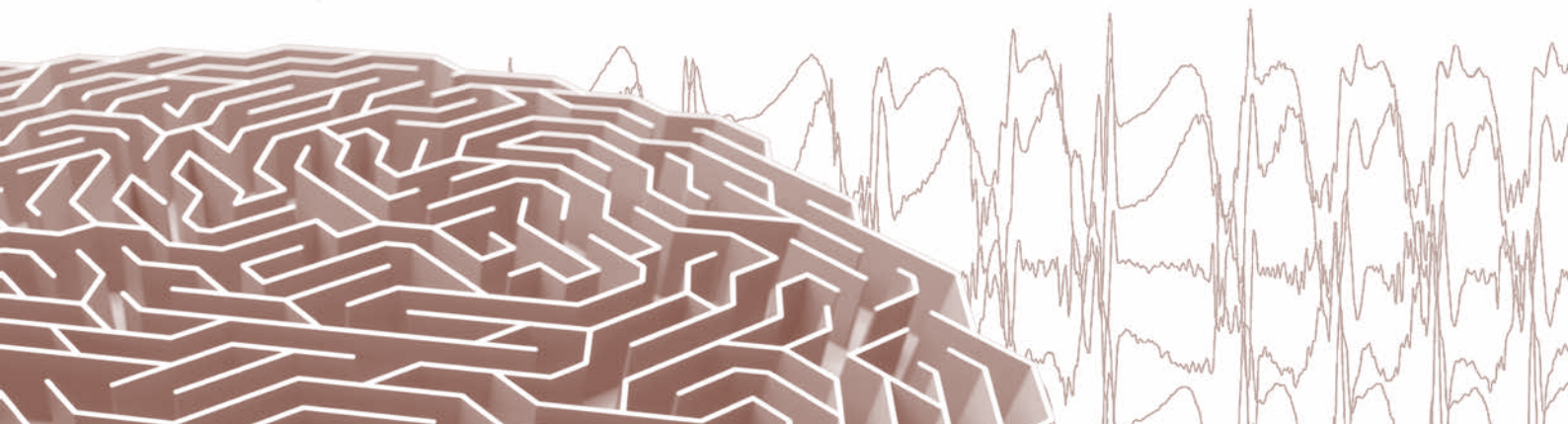
1. Lu M, Faure M, Bergamasco A, et al. Epidemiology of status epilepticus in the United States: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2020;112.
2. Coppler PJ, Elmer J. Status epilepticus: a neurologic emergency. *Crit Care Clin.* 2023;39(1):87-102.
3. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001;49(5):659-64.

4. Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett*. 2018;667:84-91.
5. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, 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.
6. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, et al. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*. 1998;814(1-2):179-85.
7. Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*. 2014;813:109.
8. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50(3):735-41.
9. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
10. Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian Pediatr*. 2020;57(3):239-53.
11. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med*. 2019;381(22):E211-E216.
12. Ameli PA, Ammar AA, Owusu KA, et al. Evaluation and management of seizures and status epilepticus. *Neurol Clin*. 2021;39(2):513-44.
13. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345(9):631-7.
14. Bank AM, Bazil CW. Emergency management of epilepsy and seizures. *Semin Neurol*. 2019;39(1):73-81.
15. Niquet J, Lumley L, Baldwin R, et al. Early polytherapy for benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt. B):106367.
16. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children. Part I: indications. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(2):87-95.
17. Trinka E, Leitinger M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2022;28(2):559-602.

Quais cuidados específicos se deve adotar com crianças com epilepsia?

Laura Gomes Valli

Ana Carolina Coan



Introdução

Epilepsias são doenças neurológicas crônicas comuns na infância, afetando de 0,5% a 1% das crianças.¹ Essa incidência é maior abaixo dos 5 anos de idade (mais de 60/100.000), com pico no primeiro ano de vida.² Um recente estudo prospectivo de base populacional mostrou incidência de 195/100.000 nascidos vivos, consideravelmente superior à das estimativas anteriores.³

Alguns estudos demonstram certa discrepância na incidência de epilepsia na infância ao redor do mundo, sendo mais prevalente em países de baixa e média rendas.⁴ Tal fato pode ser explicado pela estrutura diferente das populações de risco e mais exposição a fatores de risco perinatal, elevadas taxas de infecções do sistema nervoso central, além de traumatismo cranioencefálico nos países de baixa renda.⁵

Na maior parte do mundo, crianças com epilepsia não são acompanhadas por neurologistas infantis nem por especialistas em epilepsia pediátrica. A integração da gestão da epilepsia nos cuidados de saúde primários é um passo essencial para reduzir a lacuna no tratamento e requer programas de formação eficazes. Essa lacuna de tratamento é de 48,9% em África, 64,3% em toda a Ásia e 55,4% em toda a América Latina, com valores mundiais de 46,8% em ambientes urbanos e 73,3% em ambientes rurais.⁶

Classificação

Na infância e adolescência, identificar a síndrome eletroclínica em associação à sua etiologia é crucial para a compreensão da história natural da doença e melhores opções de tratamento. Síndrome eletroclínica significa um complexo de sinais e sintomas que definem a epilepsia. Tais síndromes denotam tipos específicos de crise epiléptica, padrão eletroencefalográfico característico, idade de início típico (e término quando aplicável), achados de exame neurológico ou neuroimagem, bem como comorbidades associadas e etiologia mais provável.² As síndromes eletroclínicas têm particular importância na faixa etária pediátrica, visto que a maioria se inicia nessa fase da vida.

Etiologias

A causa da epilepsia varia de acordo com a faixa etária, sendo mais comuns na infância causas genéticas, insulto perinatal e má-formação do desenvolvimento cortical. Vale lembrar que aproximadamente 50% dos casos apresentam causa desconhecida.⁴

Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia é clínico, ou seja, baseado em sinais, sintomas e exame físico. Para o diagnóstico correto de epilepsia na infância, as crises epiléticas devem ser diferenciadas das crises provocadas e/ou eventos paroxísticos não epiléticos.¹ As manifestações de crise na infância são muito variadas e idade-específicas e dependem da maturação cerebral,² o que muitas vezes torna o processo de diagnóstico desafiador, com risco considerável de diagnóstico incorreto.¹

Na Inglaterra, em meados de 2000, foi identificada a necessidade de serviços com mais conhecimento em epilepsia, principalmente na faixa etária pediátrica, isto porque havia muitos erros de diagnóstico, tratamentos equivocados e desnecessários, além de elevadas taxas de morte súbita inesperada relacionada à epilepsia.

Para desenvolver uma educação eficaz e prática, além da conscientização e desmistificação da epilepsia na infância, foram elaborados programas de treinamento e informação sobre o assunto, como o programa Treinamento em Epilepsia Pediátrica (PET) desenvolvido pela Associação Britânica de Neurologia Pediátrica e adaptado para alcançar ambientes com recursos limitados na Ásia, África e América Latina.⁶ Desde o início desses cursos, em 2005, mais de 4.500 funcionários do Sistema Nacional de Saúde (NHS) britânico receberam treinamento padronizado nas epilepsias e, com seu grande sucesso, foi expandido para outros países.⁷

Recentemente, o programa PET é ministrado em cinco continentes com o objetivo de formar profissionais clínicos no reconhecimento, na investigação e no tratamento da epilepsia infantil.⁸ No Brasil, foi traduzido para o português e instalado com o apoio da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE) desde junho de 2018. Desde então, diversas turmas foram treinadas e ensinadas a melhorar o nível dos atendimentos primário e secundário das crianças com epilepsia no país. Está disponível para profissionais da saúde, como médicos e enfermeiros, no seguinte link: <https://courses.bpna.org.uk/index.php?page=paediatric-epilepsy-training>.

Após o término do curso, o aluno está apto a definir e descrever crises, epilepsias, síndromes epiléticas, bem como classificar as epilepsias, elaborar os principais diagnósticos diferenciais e saber distinguir crises epiléticas de eventos não epiléticos, manejar o primeiro evento epilético, valorizar adequadamente os exames subsidiários, descrever os princípios do tratamento, a indicação de fármacos antiepiléticos e os principais efeitos colaterais desses fármacos, além de oferecer orientação prática a pais e crianças com epilepsia.

Comorbidades

Crianças e adolescentes com epilepsia estão sob mais risco de desenvolverem comorbidades como deficiência intelectual, dificuldade de aprendizagem, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno do espectro autista, ansiedade, depressão, alterações comportamentais e problemas com o sono.⁹

Crianças que manifestam epilepsia em idade precoce do desenvolvimento apresentam mais comorbidades cognitivas e comportamentais e até 50% evoluem com atraso global no desenvolvimento dois anos após a apresentação inicial. Evoluem ainda com maiores taxas de resistência aos medicamentos e mortalidade. Comorbidades são mais frequentes entre aquelas cujas crises não são controladas com medicação e mantêm alta frequência de crises.²

Pessoas que convivem com epilepsia apresentam risco aumentado de ferimentos e acidentes, particularmente com afogamento, queimaduras, eventos adversos de medicação e traumatismo cranioencefálico. Risco de morte súbita associada à epilepsia é de aproximadamente 1 por 4.500 crianças e fatores de risco incluem crises convulsivas (generalizadas) e crises não controladas.¹⁰

Aproximadamente 20% a 25% das crianças não atingem o controle completo das crises epiléticas, apesar do uso de medicação. Quando esse controle não é alcançado após o uso de duas medicações adequadas e em doses otimizadas, trata-se de epilepsia farmacorresistente. Crianças nessa situação devem ser referenciadas aos centros de epilepsia para haver melhor avaliação e considerar outros tipos de tratamentos, entre eles cirúrgico e dieta cetogênica.⁹

Síndromes epiléticas na infância e adolescência de importância na prática clínica

Epilepsia neonatal familiar (e não familiar)

Nesta síndrome epilética, as crises se iniciam entre 2 e 7 dias de vida, com características focais - crises clônicas focais - que podem alternar os lados, a depender da crise. Não há fatores de risco na história perinatal e o desenvolvimento e o exame neurológico são normais. A história familiar pode ser rica, com outros membros da família apresentando o mesmo contexto de crises neonatais, o que sugere componente genético (sufixo familiar).

Destaca-se a importância de cuidadosamente questionar sobre os antecedentes da família, podendo sugerir fortemente esse diagnóstico. No entanto, mutações genéticas *de novo* acontecem na mesma síndrome, não excluindo o diagnóstico quando esse histórico não existe. O eletroencefalograma pode ser normal ou apontar anormalidades inespecíficas, como lentificação ou descontinuidade do traçado. Atividade epiléptica focal pode ser vista em aproximadamente dois terços dos casos.²

Em geral, as crises remitem ao sexto mês, a maioria com seis semanas de vida. Nesse momento, FACs podem ser descontinuados caso tenham sido administrados. O desenvolvimento das crianças costuma ser normal, exceto uma pequena porcentagem que pode evoluir com atrasos leves no desenvolvimento e dificuldades de aprendizagem no futuro. Somente um terço apresentará crises epiléticas no futuro, em contexto de febre ou outra síndrome epilética.²

Síndrome dos espasmos epiléticos infantis

Segundo a nova classificação da ILAE das síndromes epiléticas de 2022, essa síndrome engloba portadores da síndrome de West e lactentes que apresentam espasmos sem preencher todos os critérios para a síndrome de West. Tais critérios incluem espasmos infantis, estagnação ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor e eletroencefalograma compatível com hipsarritmia. Essa mudança ocorreu para enfatizar a importância do diagnóstico e do tratamento precoce, minimizando os impactos negativos no desenvolvimento.²

Espasmos epiléticos tipicamente têm início entre 3 e 12 meses de idade e são caracterizados por breve flexão tônica dos músculos axiais, geralmente durando menos de três segundos, ocorrendo em série ou *clusters* com duração de vários minutos, com preferência ao despertar.² No site <https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html>, você encontra vídeos com exemplos desses e outros tipos de crises.

O eletroencefalograma típico é classificado como hipsarritmia, um padrão caótico, com ondas lentas de elevada amplitude e atividade epileptiforme em múltiplos focos. Esse padrão é mais visto durante o sono. Algumas crianças com espasmos infantis não apresentam esse padrão, no entanto o eletroencefalograma demonstra anormalidades substanciais.²

Ao início, o desenvolvimento pode ser normal com posterior lentidão, estagnação ou regressão nos marcos do desenvolvimento. Atraso do desenvolvimento frequentemente faz parte do histórico das crianças afetadas, mesmo antes do início dos espasmos. O platô ou regressão do desenvolvimento só piora caso não identificado e tratado pronta e adequadamente.²

Epilepsia autolimitada com descargas centrotemporais

Antigamente conhecida como epilepsia rolândica, essa síndrome epiléptica é frequentemente responsável por 7% das epilepsias da infância e acomete crianças na faixa etária escolar, entre 4 e 10 anos de idade, com pico aos 7 anos. As crises são geralmente breves, com duração inferior a três minutos, envolvendo o terço inferior da face, com sintomas sensitivos, contrações orofaciais, dificuldade momentânea de articular a fala e sialorreia. Ocorrem poucas vezes na vida, geralmente menos de dez crises, sendo esporádicas. É frequente a evolução para crise tônico-clônica bilateral durante a noite. O exame neurológico e de desenvolvimento é normal. O eletroencefalograma é característico, evidenciando atividade epileptiforme em região centrotemporal, geralmente ativado por sonolência e sono.¹¹

Costuma responder bem ao tratamento, quando indicado, e tem resolução espontânea na adolescência, ao redor de 13 anos, mas pode persistir até os 18 anos de idade.¹⁰

Epilepsia ausência infantil

Nem todo evento paroxístico em que há perda da percepção é chamado de crise de ausência. Esse tipo de crise é específico de síndromes eletroclínicas, como exemplo clássico a epilepsia ausência infantil. Acomete crianças entre 4 e 10 anos de idade e é responsável por 18% das epilepsias na idade escolar. A crise é caracterizada por breves desligamentos, com duração de 3 a 20 segundos, de início e fim abruptos, com retorno imediato à atividade previamente desempenhada. Em geral, a crise de ausência ocorre dezenas de vezes ao dia, porém, por seu caráter rápido, pode ser imperceptível. Crises tônico-clônicas generalizadas podem ocorrer nessa epilepsia.¹²

O eletroencefalograma é típico, evidenciando paroxismos de complexos de espícula-onda generalizados a 3 Hz. Uma característica interessante é o fator desencadeante dessa atividade durante a hiperventilação, bem como o desencadeador de crise. Nesse caso, uma maneira prática de desencadear a crise em consultório é solicitar à criança que hiperventile por aproximadamente três minutos, o que frequentemente deflagrará uma crise em pacientes não tratados. Esse tipo de epilepsia costuma responder bem ao uso de medicações e remite espontaneamente em até 60% dos casos.¹²

Epilepsia mioclônica juvenil

Mais frequente na adolescência e em adultos jovens, essa síndrome epiléptica é caracterizada por mioclonias e crises tônico-clônicas generalizadas, em adolescentes, com início dos 10 aos 24 anos, e desenvolvimen-

to neurológico normal. Mioclonias são contrações breves, geralmente de músculos proximais de membros superiores, e mais frequentes ao despertar. O adolescente pode ser erroneamente tachado de desajeitado ou desastrado, pois a mioclonia provoca frequentes quedas de objetos das mãos.¹²

O eletroencefalograma típico mostra complexos de espícula e poliespícula-onda lenta a frequência de 3 a 5 Hz. A fotossensibilidade é comum e a privação de sono é um fator importante desencadeante de crises, portanto todos os adolescentes devem ser alertados.¹²

Até 90% dos indivíduos responderão ao tratamento medicamentoso adequado. Medicações como carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína devem ser evitadas por agravar mioclonias. Em geral, o tratamento é para toda a vida.¹²

Crise febril

A crise febril não se trata de uma epilepsia, muito menos de síndrome eletroclínica, mas por sua elevada frequência na população pediátrica é importante definir alguns conceitos. Crise febril é definida como um evento epiléptico que ocorre na presença de febre, sem evidência de infecção intracraniana ou distúrbios metabólicos.^{13,14} É um dos eventos mais comuns na infância, acometendo aproximadamente 2% a 5% das crianças, sendo a faixa etária de risco entre 3 meses e 5 anos,^{13,14} com pico de incidência entre 12 e 18 meses. Crianças com crises afebris prévias, com diagnóstico de epilepsia, não se aplicam a esse conceito.

Para fins práticos, classificam-se as crises febris entre crises simples e complexas (Tabela 1).^{13,14}

Tabela 1. Classificação dos tipos de crise febril

Simples	Complexa
Generalizada	Focal
Única	Em <i>cluster</i> ou recorrência em 24 h
Duração inferior a 15 minutos	Duração superior a 15 minutos
70% a 80%	20% a 30%

Estado de mal epiléptico febril é definido com duração superior a 30 minutos, sendo responsável pela maioria das crises febris na infância, em geral com baixa morbimortalidade.¹⁴

Infecção viral é a causa mais comum de febre associada a eventos epilépticos, sendo detectada em mais de 80% das crianças com crise febril.¹⁴ Geralmente são infecções que afetam vias aéreas superiores e o trato respiratório ou gastrointestinal, sendo o risco de infecção do sistema nervoso central geralmente baixo.¹⁷ O vírus mais correlacionado à crise febril é o herpesvírus tipo 6 (HHV 6B).¹³

História familiar positiva de crises febris ou de epilepsia eleva o risco do primeiro evento e é descrita em 25% a 40% das crianças que se apresentam com crise febril,¹⁴ reforçando que a predisposição genética pode exercer papel de destaque no mecanismo das crises febris. Ademais, crianças com algum acometimento neurológico estão sob mais risco – por exemplo, atraso do desenvolvimento ou paralisia cerebral.¹³

Uma boa história e exame físico são capazes de realizar o diagnóstico de crise febril. Esforços devem ser feitos para encontrar e tratar a causa da febre, sempre direcionados pela clínica. A coleta de liquor não é recomendada de rotina, sendo direcionada a crianças abaixo de 18 meses, cujo sinais meníngeos podem ser mascarados, ou a crianças com características clínicas de meningoencefalite.¹⁴ Tomografia ou ressonância magnética do crânio não são recomendadas de rotina, a não ser em casos em que há suspeita de doença cerebral aguda. O eletroencefalograma não é indicado em casos de crises febris.¹³

No seguimento dessas crianças, um dos pontos principais é acalmar os pais. É comum confundirem crise febril com epilepsia, sendo estas perguntas muito frequentes. “É epilepsia?” “Vai acontecer de novo?” “Causa algum dano cerebral?” “O que posso fazer para parar da próxima vez?”¹³ É importante deixar claro que se trata de um evento benigno e não há risco de sequelas.

Uma segunda crise febril ocorre em um terço das crianças. Considera-se que a cada recorrência há risco aumentado de novos eventos. Uma terceira pode ocorrer em metade daquelas que tiveram a segunda. Somente 15% de todos os que tiveram pelo menos uma terão a terceira.¹³ Em geral, os fatores de recorrência são idade inferior a 12 meses – quanto mais jovem, maior o tempo que passa dentro da faixa etária de risco –, febre baixa, tempo entre a febre e a crise inferior a uma hora e história familiar.¹⁴

O risco de desenvolver epilepsia após uma crise febril é de 2% a 5%, duas vezes mais que o da população geral, no entanto ainda muito baixo. Fatores de risco para epilepsia incluem crise complexa, história familiar de epilepsia, atraso do desenvolvimento ou alteração de exame neurológico prévio à crise febril¹⁴ (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco para recorrência de crise febril e fatores de risco para epilepsia

Fatores de risco de recorrência de crise febril	Fatores de risco para epilepsia
Idade < 12 meses	Crise complexa
Febre baixa	História familiar de epilepsia
Tempo entre o início da febre e a crise inferior a uma hora	Atraso do desenvolvimento ou alteração de exame neurológico
História familiar de crise febril	

O uso de antitérmico precoce é controverso e parece não ter influência na prevenção de novos eventos. Assim que se perceber febre, recomenda-se instituir medidas de conforto à criança. Tratamento profilático com medicação contínua não é indicado rotineiramente, visto que os efeitos colaterais podem se sobrepor aos benefícios a longo prazo. Tratamento profilático com benzodiazepínicos intermitente (somente no período febril) permanece controverso e deve ser avaliado individualmente.

Situações que necessitam de avaliação do especialista^{9,15}

Casos mais complexos devem ser referenciados a centros terciários/especializados de epilepsia. Algumas indicações incluem:

- idade inferior a 2 anos;
- epilepsia não controlada após dois anos do início e uso de dois FACs (epilepsia farmacorresistente);
- efeitos adversos a medicamentosos intoleráveis;
- alteração de exame de imagem com lesão focal unilateral compatível com os sinais e sintomas de crise;
- encefalopatia epiléptica com atraso, regressão e platô no desenvolvimento;
- deterioração do comportamento, da linguagem ou de aprendizagem;
- etiologia específica que requer tratamento com dieta ou medicação, como síndrome de Dravet ou deficiência de Glut1;
- incerteza do diagnóstico, causa, tipo de crise ou síndrome epiléptica.

Perguntas frequentes

Crianças com epilepsia podem fazer exercícios físicos e esportes?

Sim, a prática de exercício físico, dança e esportes não é impedida pelo diagnóstico de epilepsia, mesmo esportes de contato.

Quais atividades a criança com epilepsia não pode fazer?

Atividades aquáticas como natação devem ser realizadas com a certeza de supervisão individual, pois a ocorrência de crise epiléptica na água pode ser fatal. Atividades com fogo e altura devem ser desencorajadas pelo potencial risco de acidente grave e fatal.

Após uma crise epiléptica, pode-se falar que a criança tem epilepsia?

Não, uma crise única não estabelece o diagnóstico de epilepsia. Para isso, é necessário(a) mais de uma crise com intervalo superior a 24 horas ou o diagnóstico de síndrome epiléptica.

Como a epilepsia é diagnosticada?

O diagnóstico é clínico, baseado na descrição dos eventos que caracterizam a crise epiléptica.

Quais são os diferenciais de crise epiléptica na infância?

Os mais frequentes são mioclonia do sono, crises de perda de fôlego, síncope, estereotípias, síndrome de Sandifer, autoestimulação, parassonias, tiques e crises de pânico/ansiedade.

Quais exames se deve solicitar para investigar epilepsia?

Durante a investigação do tipo e da etiologia da epilepsia, o principal exame subsidiário é o eletroencefalograma, pois auxilia a classificar o tipo de epilepsia e síndrome epiléptica. Em alguns casos, a neuroimagem, como a ressonância magnética, poderá ser necessária para investigar a etiologia, mas não em todos os casos (epilepsias idiopáticas generalizadas e epilepsias focais autolimitadas da infância não precisam de investigação com neuroimagem).

Como é tratada a epilepsia?

A primeira linha de tratamento é com FACs, pois há vários no mercado. Porém, para epilepsias farmacorresistentes, outros tipos de tratamentos são usados, como dieta cetogênica, cirurgia de epilepsia e estimulação de nervo vago.

Referências bibliográficas

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
2. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
3. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*. 2021;144(9):2879-91.
4. Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. *Semin Neurol*. 2020;40(6):617-23.
5. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
6. Wilmshurst JM, Guekht A, Secco M, et al. Advocacy for children with epilepsy: leveraging the WHA resolution. Advocacy Task Force, Commission of Pediatrics, International League Against Epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):167-74.
7. Kirkpatrick M, Dunkley C, Ferrie C, et al. Guidelines, training, audit, and quality standards in children's epilepsy services: closing the loop. *Seizure*. 2014;23(10):864-8.
8. Gifford A, Griffiths MJ, Rodie P, et al. Reducing epilepsy diagnostic and treatment gaps: standardized paediatric epilepsy training courses for health care professionals. *Dev Med Child Neurol*. 2024.
9. Fine A, Wirrell EC. Seizures in children. *Pediatr Rev*. 2020;41(7):321-47.
10. Milligan TA. Epilepsy: a clinical overview. *Am J Med*. 2021;134(7):840-7.
11. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
12. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475-99.
13. Gupta A. Febrile seizures. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):51-9.
14. Sawires R, Buttery J, Fahey M. A Review of febrile seizures: recent advances in understanding of febrile seizure pathophysiology and commonly implicated viral triggers. *Front Pediatr*. 2021;9:801321.
15. Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, et al. Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2022;378:o1446.

Cuidados específicos para mulheres com epilepsia

Gesael Passos Ferreira Junior

Lécio Figueira Pinto



Introdução

O tratamento da epilepsia é sempre desafiador. Traçar um plano de cuidado que vise melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com epilepsia deve sempre considerar as peculiaridades da fisiologia daqueles que tratamos, suas crenças, seus hábitos e suas expectativas. O gênero, embora não seja um fator determinante sobre a incidência de epilepsia,^{1,2} traz consigo inúmeros aspectos que tornam o tema deste capítulo essencial para todos os profissionais que lidam diariamente com esses pacientes. Cerca de 50% das mulheres com epilepsia encontram-se em idade fértil (15 a 49 anos)³ e dúvidas relacionadas a implicações da epilepsia e seu tratamento sobre esse período de suas vidas são recorrentes, como:

- A medicação corta o efeito de meu anticoncepcional?
- Qual método contraceptivo é mais seguro para mim?
- Por que tenho mais crises no período menstrual?
- Posso engravidar? É seguro?
- Preciso parar de tomar a medicação antes de engravidar?
- Meu filho pode nascer com alguma malformação?
- Poderei amamentar meu filho?
- Posso carregá-lo no colo? Ele pode dormir na cama comigo?
- Meu filho terá epilepsia como eu?

Orientar de forma correta as pacientes sobre as indagações anteriores e fazê-las participar de forma ativa de seu autocuidado é tão importante quanto a escolha de um ótimo fármaco anticrise (FAC). O cuidado específico deve ser iniciado para as meninas e adolescentes quando recebem o diagnóstico de epilepsia, a fim de que o conhecimento sobre a epilepsia, crises, medicações e relações com o ciclo menstrual, a gestação e alterações hormonais seja atualizado e adequado com o passar dos anos.

Ciclo menstrual e epilepsia catamenial

Antes de adentrar propriamente no tratamento, é preciso entender um pouco a influência dos hormônios femininos na ocorrência das crises espontâneas e não provocadas. Cerca de 40% das mulheres apresentam piora das crises durante o período menstrual.⁴

Em geral, o ciclo menstrual dura 28 dias e pode ser didaticamente dividido em quatro fases, menstrual, folicular, ovulatória e lútea, conforme apresentado na figura 1. Menstruação ocorre no dia 1 e ovulação, no dia 14. A fase menstrual compreende três dias antes e após a menstruação (seis dias), a fase folicular, do 4º ao 9º dia, a ovulatória, do 10º ao 16º dia, e a lútea, do 17º ao 25º dia.⁵

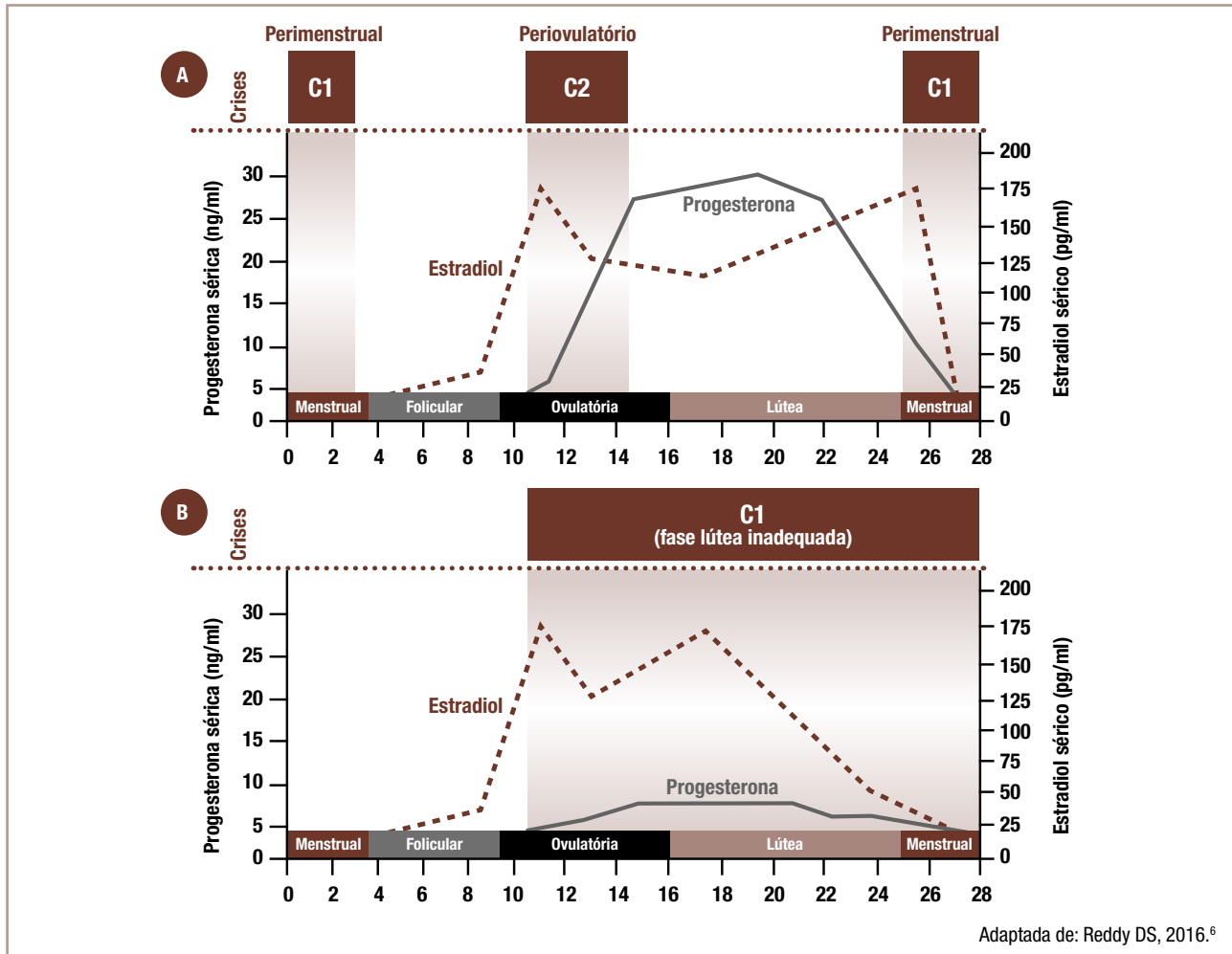


Figura 1. Epilepsia catamenial mostrando relação entre fases do ciclo menstrual, flutuação de estradiol e progesterona e ocorrência de crises nos tipos C1 e C2 (A) e no tipo C3 (B).

Durante a fase folicular, ocorre aumento dos níveis de estrogênio, enquanto a progesterona está baixa. A ovulação acontece no 14º dia, o que está associado a aumento da progesterona, que logo após cai com os níveis de estrogênio no final do ciclo, favorecendo a descamação do endométrio e o início de um novo ciclo.⁷

Em modelos animais, hormônios esteroides sexuais e seus metabólitos têm efeito no funcionamento cerebral. O estrogênio tem um papel pró-convulsivante e a progesterona, anticonvulsivante, especialmente seu metabólito ativo, a alopregnanolona.^{5,8} Estudos que avaliam a possibilidade de crises ao longo do ciclo observaram mais risco de crises no 1º dia do ciclo (queda dos níveis de progesterona) e baixo risco de crises no 20º dia do ciclo (níveis mais altos de progesterona).⁹ A atividade dos hormônios na excitabilidade cerebral e as flutuações hormonais seriam a justificativa da variação na frequência e na intensidade de crises em determinado período do ciclo, levando à epilepsia catamenial.

A epilepsia catamenial é definida por um aumento substancial na frequência e na intensidade das crises (pelo menos duas vezes em relação à sua frequência habitual)^{7,9} durante determinado período do ciclo. O entendimento atual é que podem existir três tipos: C1 (perimenstrual), C2 (ovulatória) e C3 (fase lútea inadequada).⁴ As duas primeiras podem ser compreendidas pela própria fisiologia normal do ciclo. Ocorrem na queda dos níveis de progesterona (C1) e elevação do estrogênio aos seus níveis máximos (C2). O tipo C3, no entanto, só ocorrerá em ciclos anovulatórios. A ausência do corpo lúteo mantém os níveis de progesterona mais baixos (< 5 ng/ml), favorecendo a ocorrência de crises.^{7,9-11} Entre mulheres com epilepsia farmacoresistente, aproximadamente 33% a 44% preenchem os critérios para pelo menos um ou mais dos subtipos de epilepsia catamenial.¹¹

Alguns tratamentos são propostos. Estudos com o uso de progesterona ou derivados sintéticos (noretisterona) de forma cíclica não mostraram resultados significativos de forma geral, mas há sugestão de que o uso de progesterona (doses variando de 40 mg, duas vezes ao dia, a 200 mg, três vezes ao dia), de forma cíclica do 14º ao 28º dia, reduziu crises em mulheres com o padrão C1.⁷ O bloqueio dos ciclos menstruais com hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH) ou medroxiprogesterona trimestral pode ajudar no controle das crises, mas as evidências são insuficientes. Ainda, podem ser utilizados FACs de forma intermitente, sendo clobazam o mais indicado, na dose de 20 a 30 mg/dia, por até dez dias, durante o período de pico das crises.

Um estudo demonstrou que clobazam intermitente foi superior a placebo, com efeitos colaterais bem tolerados.¹² A acetazolamida também parece demonstrar benefícios, havendo redução em até 40% da frequência de crises quando utilizada nas doses de 125 a 750 mg/dia.¹³

Em mulheres com ciclos menstruais irregulares, a supressão da menstruação mediante o uso de medroxi-progesterona ou com contraceptivos orais pode ser recomendada.¹⁴

Saúde reprodutiva e métodos contraceptivos

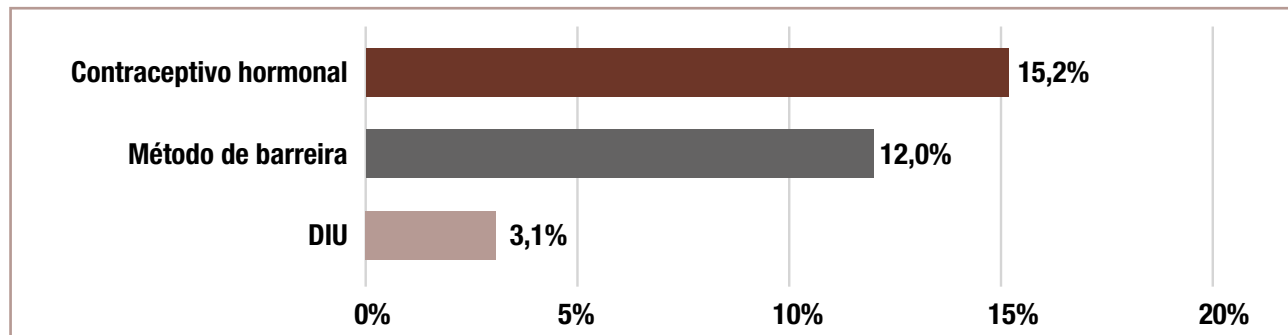
Um dos aspectos peculiares em saúde da mulher é a possibilidade de planejamento da vida reprodutiva.

A fertilidade, entre mulheres com epilepsia, não está comprometida,¹⁵ e com planejamento adequado, a maioria delas pode ter filhos saudáveis. Mas até 65% das mulheres com epilepsia engravidam de forma não planejada.¹⁶

O planejamento adequado inclui a mulher com epilepsia e o médico que acompanha o tratamento da epilepsia, não apenas o ginecologista. Dados de um Registro de Controle de Natalidade em Epilepsia mostram que 69,7% das mulheres estão em uso de métodos considerados altamente eficazes. Contudo, nas mulheres não caucasianas (grupo mais frágil socialmente), esse número é de apenas 51%.¹⁵

Métodos anticoncepcionais

Os métodos contraceptivos podem ser divididos entre métodos reversíveis e irreversíveis, sendo os reversíveis divididos em hormonais e não hormonais (incluem os métodos de barreira). O gráfico 1 mostra a diferença no risco de falha entre os métodos contraceptivos.¹⁶



DIU: dispositivo intrauterino.

Adaptado de: Herzog AG, et al., 2017.¹⁶

Gráfico 1. Diferença nas taxas de falhas entre diversos métodos contraceptivos.

O tratamento com métodos não hormonais não é afetado pelo tratamento da epilepsia. Por outro lado, métodos hormonais podem ter a eficácia reduzida por interação medicamentosa com FACs, principalmente os indutores enzimáticos.¹⁷ O uso de FACs indutores promove aumento da metabolização hepática dos contraceptivos via citocromo P450, reduzindo seu nível e, dessa forma, a capacidade de inibir a ovulação.^{17,18} Além disso, o uso de FACs, sobretudo de fenitoína, eleva os níveis circulantes de globulinas ligadoras de hormônios sexuais, deixando uma menor fração de hormônio livre e aumentando o risco de falha desse tipo de método.¹⁷⁻¹⁹

Os FACs considerados indutores enzimáticos estão apresentados na tabela 1.²⁰

Tabela 1. Fármacos indutores enzimáticos que podem levar à perda de eficácia de contraceptivos

Fenitoína
Fenobarbital
Primidona
Carbamazepina
Oxcarbazepina
Topiramato (> 200 mg/dia) ²¹
Perampanel ≥ 12 mg/dia
Rufinamida

Fonte: O'Brien MD, Guillebaud J, 2010; Höglér W, et al., 2010; Nallani SC, et al., 2003; Patel T, Grindrod KA, 2020.²²⁻²⁵

Os contraceptivos hormonais orais de baixa dose têm seu efeito muito reduzido pelos FACs indutores (Tabela 1). Mesmo anticoncepcionais orais de alta dosagem hormonal (50 µg ou mais de estrógeno) podem ter efeito reduzido pela interação com FACs indutores enzimáticos.²⁶ Para mulheres com epilepsia em uso de FACs indutores, os progestágenos injetáveis (aplicar a cada dois meses) e os implantes subdérmicos são preferíveis, pois constituem métodos hormonais que evitam metabolismo de primeira passagem hepática. Ainda, dispositivos intrauterinos (de cobre ou com levonorgestrel) são considerados os anticoncepcionais mais indicados a mulheres com epilepsia.^{21,23}

Naquelas pacientes que utilizam fármacos não indutores enzimáticos, a escolha do método contraceptivo pode seguir as mesmas diretrizes usadas para aquelas que não têm epilepsia, devendo-se levar em consideração as características da paciente, suas comorbidades e preferências.^{26,27}

Planejamento pré-concepcional

Idealmente, todas as mulheres com epilepsia deveriam engravidar após terem orientação e planejamento. Portanto, a discussão ativa desse assunto deve ser parte de todo o seguimento de mulheres em idade fértil (começando na adolescência). Não se deve aguardar que a paciente manifeste desejo de engravidar.

Ácido fólico: a suplementação de ácido fólico é fundamental, devendo ser iniciado pelo menos três meses antes da gravidez. Como muitas gestações ocorrerão em ambiente não planejado, todas as mulheres que vivem com epilepsia em idade fértil devem receber suplementação.²⁸ Em um estudo japonês, transversal, realizado entre mulheres com epilepsia no primeiro trimestre de gestação, demonstrou-se que 83,4% não estavam usando ácido fólico ao engravidar e, destas, apenas 41,8% passaram a fazer tal suplementação após descobrir que estavam gestantes.¹⁵

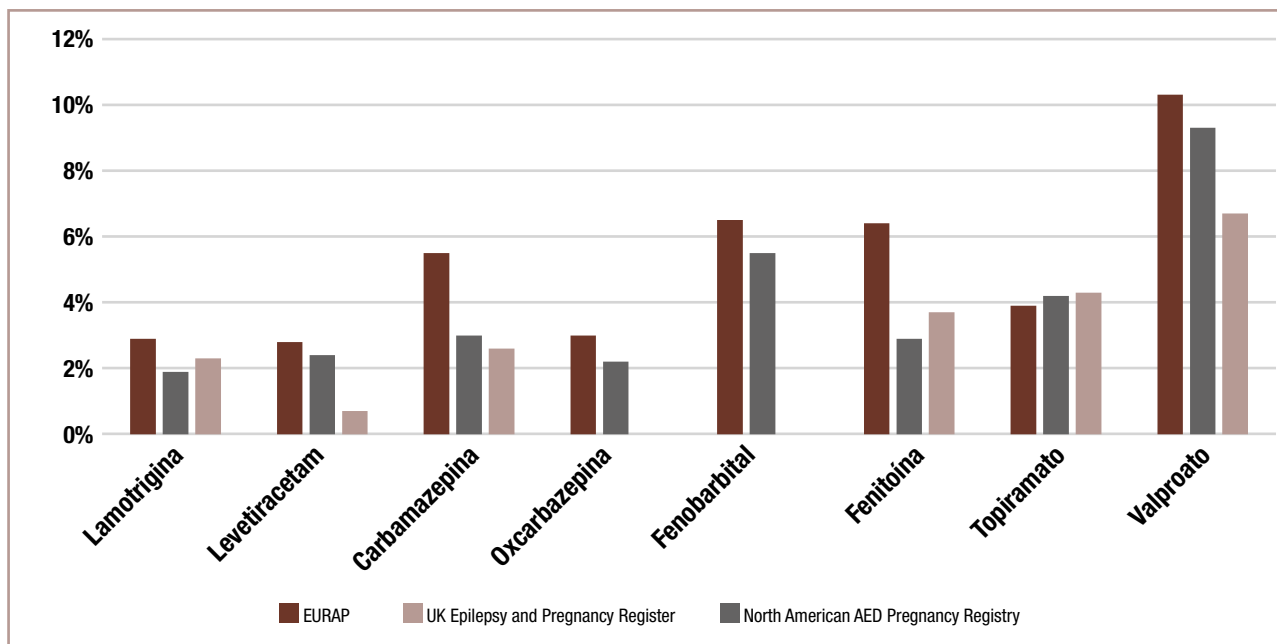
A dose exata ainda é controversa. Efeitos benéficos relacionados à redução do risco de defeitos do tubo neural foram observados com doses entre 0,4 e 0,8 mg/dia. Presumidamente, doses mais altas poderiam gerar mais estresse oxidativo e metilação do DNA, favorecendo a ocorrência de mutações. Em um estudo, constatou-se que mães em uso de doses altas de ácido fólico (mais de 1 mg/dia) durante a gestação tiveram risco até 2,7 vezes maior de câncer em sua prole.²⁹

Todas as mulheres com epilepsia em idade fértil deverão receber suplementação com ácido fólico (dose recomendada: 0,4 a 1 mg/dia).

O planejamento envolve também a avaliação do risco de teratogenicidade. Mulheres com epilepsia apresentam risco de aproximadamente 6% de malformações fetais. Esse número representa o dobro da incidência na população geral.³⁰ Alguns fármacos possuem mais risco do que outros (Gráfico 2).³¹

Dessa forma, escolher o FAC mais seguro e, se possível, trocar pela opção com menos risco teratogênico antes da gestação deve ser sempre tentado pelo médico que acompanha a paciente.

O valproato é, sem dúvida, um FAC que se destaca pela alta associação com malformações congênitas e piores desfechos cognitivo e comportamental (precoce ou tardio) do feto, incluindo atrasos do desenvolvimento neuropsicomotor, baixa eficiência intelectual (coeficiente de inteligência – QI total em média 10 pontos abaixo dos controles) e risco três a quatro vezes maior para transtorno do espectro autista.³¹⁻³³



EURAP: International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; AED: antiepileptic drug; UK: United Kingdom.

Adaptado de: Tomson T, et al., 2019.³¹

Gráfico 2. Taxas de malformações congênitas maiores para diferentes monoterapias em três registros prospectivos.

Portanto, para mulheres que desejam engravidar, sempre que possível, deve-se trocar valproato por medicações com melhor perfil de segurança, preferencialmente um a dois anos antes da concepção. É importante que a troca seja feita com bastante antecedência, para ocorrer de forma lenta e para ter segurança de que foi mantido bom controle após a troca. A figura 2 apresenta a diferença de risco teratogênico entre os diferentes FACs.

Estudos mostram que a maioria das mulheres consegue trocar valproato por outros FACs, mesmo aquelas com epilepsia generalizada idiopática, em que o valproato é o FAC mais eficaz. A troca por levetiracetam ou lamotrigina manteve controle em aproximadamente 70% dos casos.³⁴

Entretanto, a dose de FAC também importa. Conforme apresentado no gráfico 3, quanto maior a dose, maior o risco de malformações. Dessa forma, em mulheres em idade fértil, além da escolha das medicações mais seguras, como lamotrigina e levetiracetam, deve-se tentar buscar a menor dose eficaz.^{30,35}



Adaptada de: Pinto LF, et al., 2024.³⁶

Figura 2. Risco de teratogenicidade dos FACs.

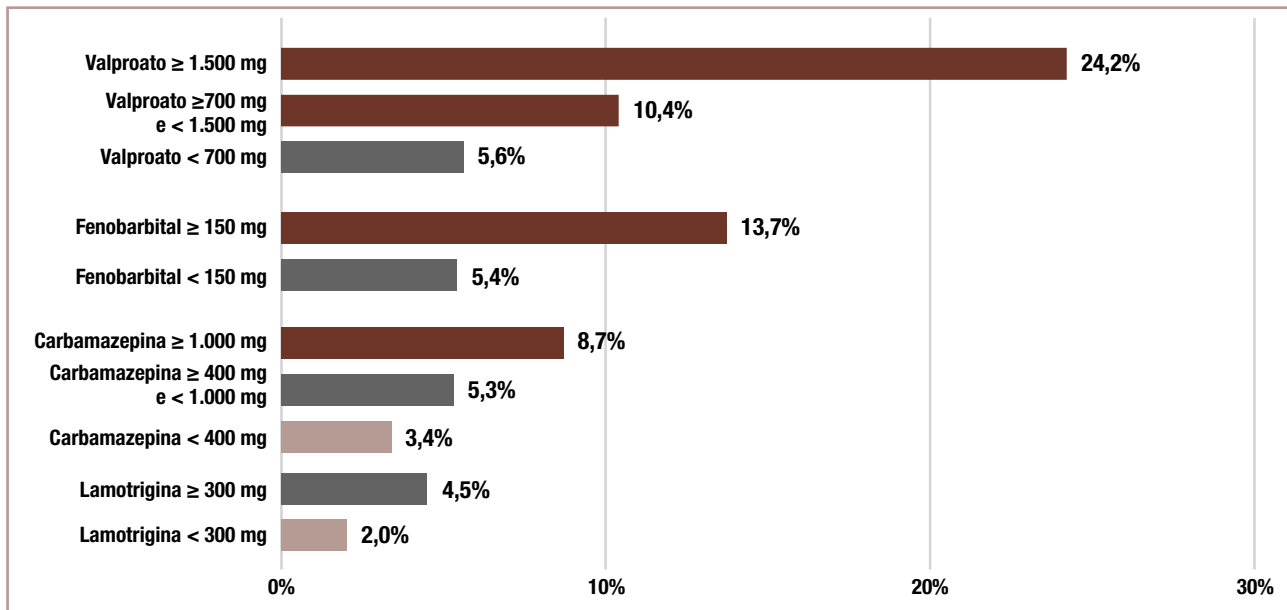


Gráfico 3. Teratogenicidade dos FACs conforme a dose utilizada.

Adaptado de: Tomson T, et al., 2011.³⁵

O bom controle das crises por pelo menos um ano antes de engravidar também é outro fator associado a menos risco de descompensação das crises durante a gestação. O maior fator de risco para se ter crises durante a gestação é engravidar ainda mantendo crises. Um resumo das recomendações para o planejamento da gravidez em mulheres com epilepsia pode ser encontrado na figura 3.²⁰

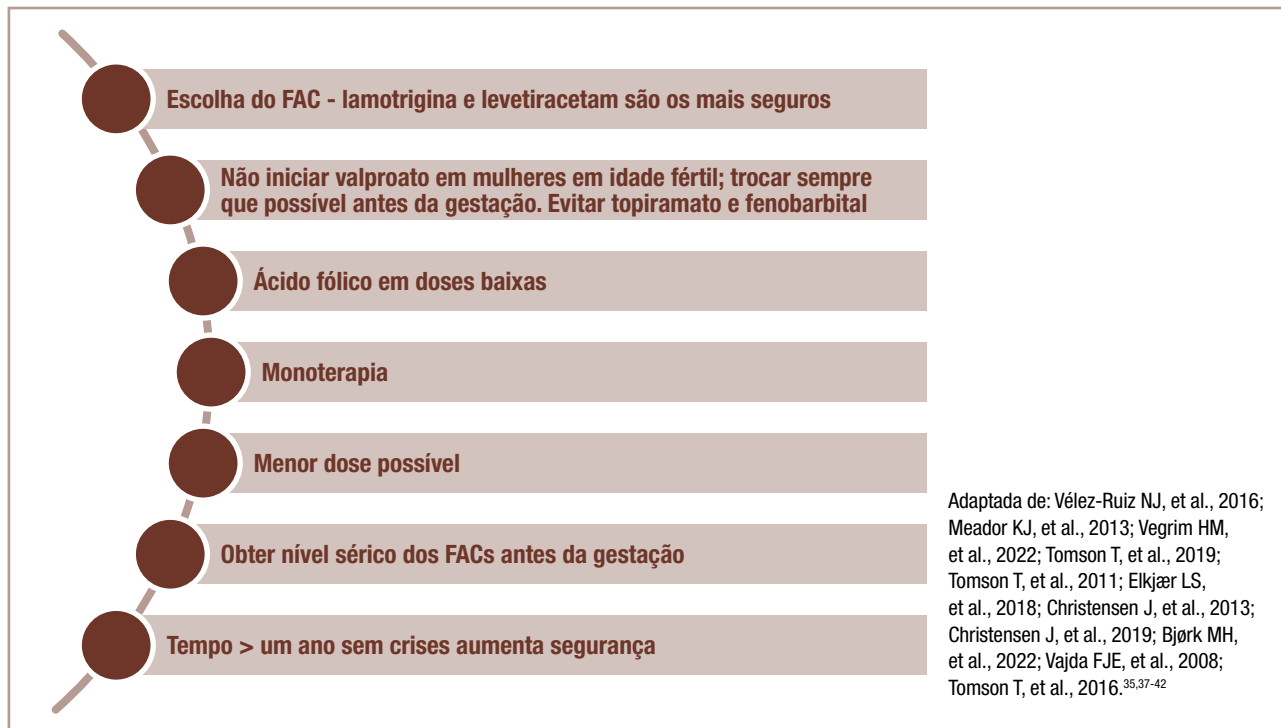


Figura 3. Recomendações para o planejamento da gestação em mulheres com epilepsia.

Acompanhamento durante a gestação

O FAC não deve ser interrompido após a descoberta da gestação, mesmo que tenha perfil teratogênico desfavorável, como o ácido valproico. O gráfico 4 mostra o risco de suspensão ou troca do ácido valproico durante a gestação, levando a mais que o dobro de risco de crises tônico-clônicas.⁴²

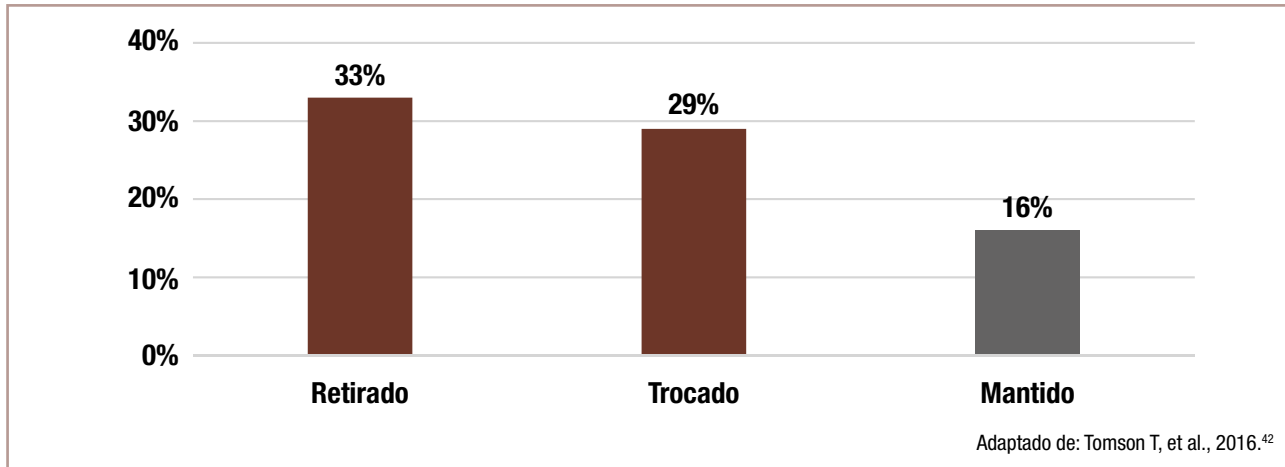


Gráfico 4. Efeitos da mudança de valproato durante a gestação no risco de crises tônico-clônicas.

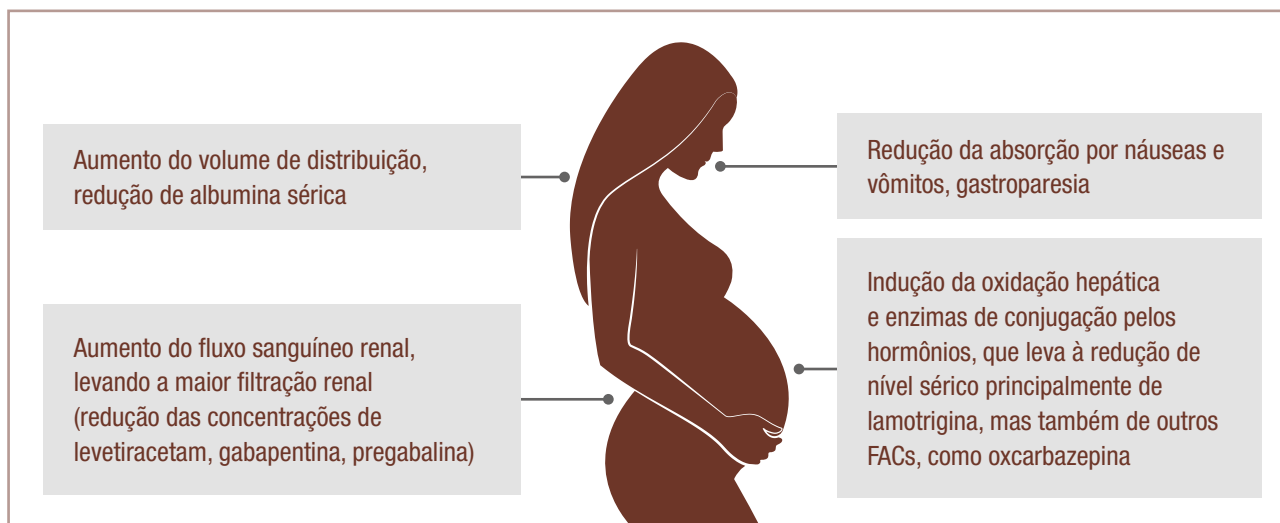
A ocorrência de crises durante a gestação, especialmente se tônico-clônicas, apresenta riscos tanto para a mãe quanto para o feto (Tabela 2).

Tabela 2. Riscos maternos e fetais associados às crises, especialmente tônico-clônicas

Riscos maternos
Efeitos sociais, médicos e psicológicos
Risco dez vezes maior de mortalidade durante o parto
Risco dez vezes maior de morte durante a hospitalização para parto
Epilepsia é responsável por 3,8% a 5,4% das mortes em gestantes no Reino Unido
Mais risco de pré-eclâmpsia e outras complicações
Riscos fetais
Crises tônico-clônicas podem induzir hipóxia e acidose fetal
Crises tônico-clônicas durante o parto reduzem batimentos fetais
Abortamento durante crises e estado de mal epilético
Mais de cinco crises tônico-clônicas durante a gestação estão associadas a menor QI verbal

Fontes: Tomson T, et al., 2019; Hiilesmaa VK, et al., 1985; Adab N, et al., 2004; MacDonald SC, et al., 2015; Cantwell R, et al., 2011; Stephen LJ, et al., 2019.^{31,43-47}

Durante a gestação, o corpo da mulher sofre inúmeras transformações (Figura 4), como ganho de peso, aumento do volume de distribuição, aumento da taxa de filtração glomerular (afetando a concentração de fármacos com eliminação renal, como gabapentina, pregabalina e levetiracetam), além da ocorrência de vômitos e alteração na absorção gastrointestinal dos FACs.⁴³



Adaptada de: Stephen LJ, et al., 2019.⁴³

Figura 4. Alterações durante a gestação que modificam os níveis séricos dos FACs.

A lamotrigina tem o melhor perfil de segurança quanto à teratogenicidade, mas é o FAC que mais sofre redução dos níveis séricos pelas mudanças previamente apontadas. Os níveis de lamotrigina devem ser controlados, de forma rigorosa, durante a gestação (aumentos de doses são necessários, algumas vezes acima de 100%) e o puerpério (as doses precisam ser reduzidas rapidamente após o parto para evitar intoxicação e acidentes). O gráfico 5 mostra as reduções máximas que podem ser observadas para os diferentes FACs.⁴⁸

A recomendação é que sejam realizados níveis séricos antes da gravidez, que serão utilizados como referência para os ajustes. Caso indisponíveis, deverá ser feita dosagem o mais precocemente possível.

A dose deve ser ajustada e, para isso, é sugerido manter o nível sérico durante a gestação acima de 65% do nível basal, pré-concepcional (usar média dos níveis ou dosagem precoce quando indisponível). Essa estratégia se mostrou segura em reduzir risco de descompensação de crises.⁴⁹

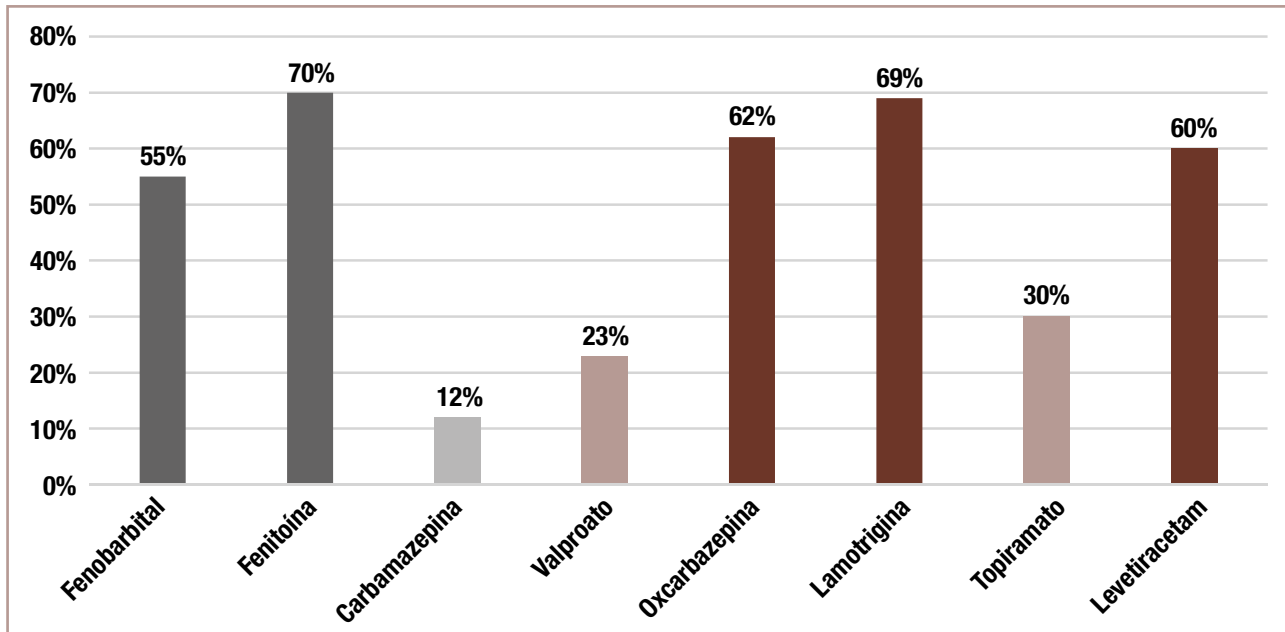
Adaptado de: Tomson T, et al., 2019.³¹

Gráfico 5. Redução máxima das concentrações séricas descritas para os FACs durante a gestação.

Para tanto, deve-se fazer o cálculo, chamado de proporção para a concentração-alvo (PCA), que pode ser obtido pela razão entre o nível sérico atual sobre o nível sérico basal médio (Figura 5).^{31,49}

$$PCA = \frac{\text{Nível sérico atual}}{\text{Nível sérico basal}} \times 100$$

Figura 5. Fórmula para o cálculo da PCA.

Adaptada de: Voinescu PE, et al., 2018; Tomson T, et al., 2019.^{31,49}

O mais adequado é dosar níveis séricos de forma frequente e utilizar a proporção para a concentração-alvo (PCA), para ajuste de dose dos diferentes FACs na gestação. Contudo, essa dosagem pode não estar disponível e, nesses casos, os ajustes deverão ser feitos baseados na queda esperada, tolerabilidade e ocorrência de crises.

Mudanças médias nos níveis dos FACs e recomendações podem ser vistas na tabela 3.

Tabela 3. Sugestão para acompanhamento dos FACs durante a gestação

FAC	Recomendação
Lamotrigina	Queda durante toda a gestação na maioria das mulheres, em 77% delas de até 69%, com necessidade de aumento significativo de doses Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65% Quando indisponível, efetuar aumento da dose de 50% a 100% do basal de forma gradual na gestação
Levetiracetam	Queda da concentração, basicamente no primeiro trimestre, de 40% a 60% Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65% Quando indisponível, efetuar aumento da dose de até 50% do basal, já no início da gestação
Oxcarbazepina	Queda na concentração de 36% a 62%, mais no segundo e no terceiro trimestre Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65% Quando indisponível, efetuar aumento da dose de até 50%, principalmente a partir do segundo trimestre
Carbamazepina	Sem queda significativa (até 12%); monitorização não parece ser necessário
Topiramato	Queda da concentração mais no segundo e no terceiro trimestre, de até 30% Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65% Quando indisponível, aumentar a dose em até 30%, principalmente a partir do segundo trimestre
Fenobarbital	Queda da concentração de até 55% Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65%
Fenitoina	Queda da concentração de 60% a 70%, menos marcada da fração livre (20% a 40%) Acompanhar o nível sérico, de preferência mensalmente; manter PCA > 65%
Valproato	Sem queda significativa (até 23%); monitorização é opcional

Adaptada de: Tomson T, et al., 2019; Voinescu PE, et al., 2018.^{31,49}

O impacto dessas recomendações foi validado, tendo sido demonstrado que essa prática é capaz de reduzir a descompensação de crises com adequado ajuste de doses (Gráfico 6).⁵⁰

O acompanhamento obstétrico deve ser feito preferencialmente com mais frequência, por profissional com experiência. Apesar da falta de guias formais, em geral se recomenda realizar ultrassom obstétrico no primeiro trimestre, com avaliação da translucência nucal (marcador de risco de malformações). No seguimento, devem ser feitos ultrassom morfológico e ecocardiografia cardíaca.⁵¹

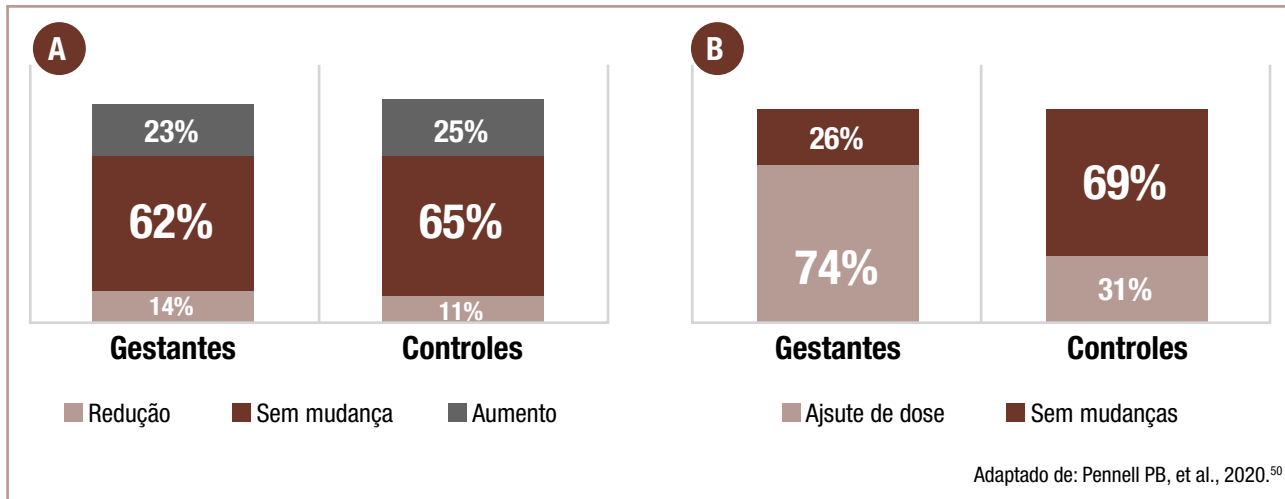


Gráfico 6. Semelhança quanto ao controle de crises em mulheres com epilepsia gestantes comparadas com o grupo controle de mulheres com epilepsia não gestantes (A), mas à custa de ajuste de doses nas gestantes (B).

Crises e estado de mal epiléptico durante o trabalho de parto são raros e geralmente ocorrem em mulheres que apresentavam escapes durante a gravidez. A via de parto deve ser escolhida segundo indicação obstétrica, sendo o parto vaginal geralmente recomendado a todas as mulheres. Não há indicação específica de cesariana eletiva, com exceção para mulheres que apresentam crises frequentes, pois a dor, o estresse e a privação de sono durante o processo podem desencadear crises.

Não há impedimentos para o uso de anestesia peridural nem de prostaglandinas administradas localmente para a indução do parto.

Deve-se orientar que as medicações sejam mantidas, sem omissões, durante o trabalho de parto ou depois.

Puerpério: ajuste de dose, amamentação e orientações

Após o parto, a fisiologia da mulher aos poucos retorna a seus níveis pré-concepcionais em torno de duas a quatro semanas. Tal fato reflete nos níveis séricos dos FACs. A recomendação é reduzir as doses nas primeiras semanas, para aquelas utilizadas antes de gestação.

Para a lamotrigina, que é o FAC mais estudado, recomenda-se iniciar redução após três dias, retornando à dose basal após duas a três semanas. Muitos autores sugerem manter uma dose extra de 50 mg, pois no puerpério há mais estresse com o cuidado do bebê e privação de sono.

No puerpério, é importante organizar suporte familiar para a gestante, especialmente para evitar privação de sono e pela lactação, em razão do risco de escapes de crises. Uma solução é armazenar leite materno na geladeira, com a ajuda do parceiro ou de outro membro da família, para a alimentação noturna.⁵¹

Ainda, medidas para reduzir riscos para recém-nascidos são importantes, principalmente para mulheres que continuam com crises. Banhos no chuveiro, em vez da banheira, ou com supervisão ajudam a prevenir afogamentos. A monitorização de mudanças de humor também é vital, dado o maior risco de depressão pós-parto.⁵²

A amamentação não é contraindicada a mulheres com epilepsia, devendo ser estimulada. Embora a maioria dos FACs passe pelo leite, em geral as concentrações são baixas (Gráfico 7), incapazes de causar sedação ou outros efeitos adversos. O aleitamento materno, além de auxiliar a criação do vínculo mãe-filho, está associado a benefícios maternos e melhores desfechos tardios na eficiência intelectual e nas habilidades verbais das crianças amamentadas.⁵³

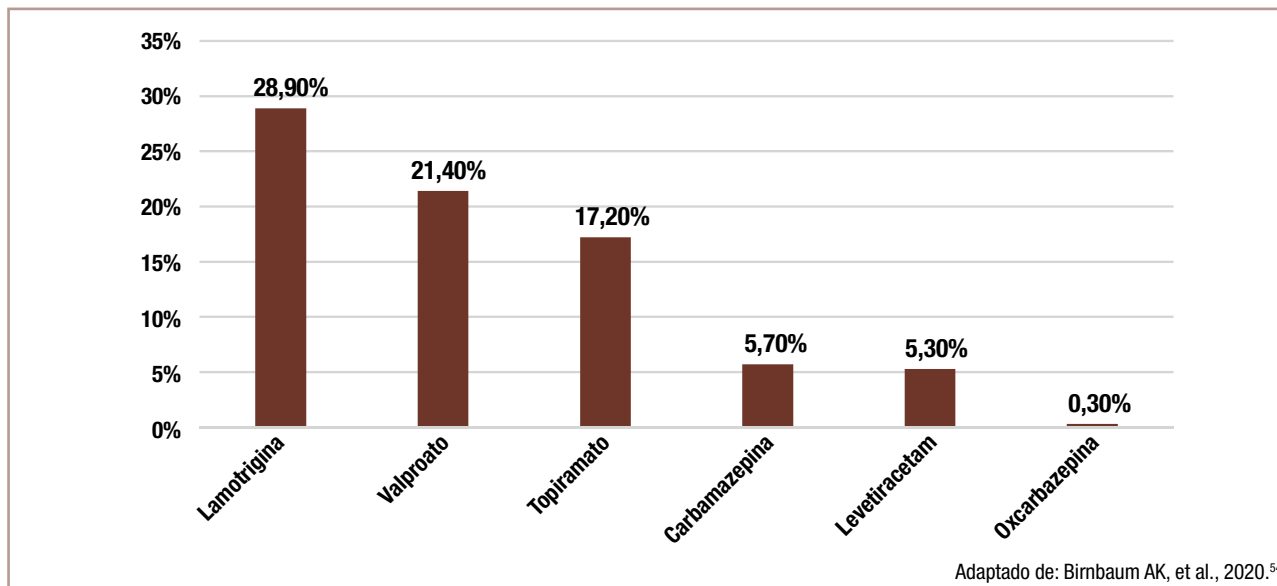


Gráfico 7. Passagem pelo leite materno dos FACs apresentada como proporção entre as concentrações nos lactentes em relação à concentração materna.

Deve-se observar os lactentes, especialmente quando as mães estão em uso de fenobarbital. Em caso de sedação ou possíveis efeitos adversos, uma opção é a alimentação mista.

Referências bibliográficas

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
2. Hu Y, Shan Y, Du Q, et al. Gender and socioeconomic disparities in global burden of epilepsy: an analysis of time trends from 1990 to 2017. *Front Neurol*. 2021;12:643450.
3. Kotsopoulos IAW, van Merode T, Kessels FGH, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43(11):1402-9.
4. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(10):1082-8.
5. Reddy DS. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav*. 2017;152:97-104.
6. Reddy DS. Catamenial epilepsy: discovery of an extrasynaptic molecular mechanism for targeted therapy. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:101.
7. Maguire MJ, Nevitt SJ. Treatments for seizures in catamenial (menstrual-related) epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 10];(9). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013225.pub3/full>. Acesso em: 5 jul 2024.
8. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):72-83.
9. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*. 2008;17(2):151-9.
10. Herzog AG. Catamenial epilepsy: update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure*. 2015;28:18-25.
11. Voinescu PE, Kelly M, French JA, et al. Catamenial epilepsy occurrence and patterns in a mixed population of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2023;64(9):e194-9.
12. Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet*. 1982;2(8289):71-3.
13. Lim LL, Foldvary N, Mascha E, et al. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(6):746-9.
14. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, et al. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology*. 1984;34(9):1255-8.
15. Ikeda-Sakai Y, Saito Y, Obara T, et al. Inadequate folic acid intake among women taking antiepileptic drugs during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2019;9(1):13497.
16. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-33.
17. Anderson S, Mauskopf J, Talbird SE, et al. Antiseizure medications and oral contraceptives: impact of enzyme inducers on pregnancy outcomes and costs. *Epilepsy Behav*. 2021;125:108368.
18. Perlman A, Hochberg-Klein S, Cohen LC, et al. Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(4):590-5.
19. Beastall GH, Cowan RA, Gray JM, et al. Hormone binding globulins and anticonvulsant therapy. *Scott Med J*. 1985;30(2):101-5.
20. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008;49(1):172-6.
21. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:113-34.
22. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(4):239-42.
23. Högler W, Wudy SA, Luef G, et al. Oxcarbazepine accelerates cortisol elimination via cytochrome P450 3A4 induction. *Arch Dis Child*. 2010;95(12):1065.
24. Nallani SC, Glauser TA, Hariparsad N, et al. Dose-dependent induction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and activation of pregnane X receptor by topiramate. *Epilepsia*. 2003;44(12):1521-8.
25. Patel T, Grindrod KA. Antiseizure drugs and women: challenges with contraception and pregnancy. *Can Pharm J*. 2020;153(6):357-60.
26. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a personalized treatment approach to women with epilepsy. *Semin Neurol*. 2017;37(6):611-23.
27. Kim H, Faught E, Thurman DJ, et al. Antiepileptic drug treatment patterns in women of childbearing age with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):783-90.
28. Vélez-Ruiz NJ, Pennell PB. Issues for women with epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(2):411-25, ix.

29. Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, et al. Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1130-8.
30. Gooneratne IK, Wimalaratna S. Update on management of epilepsy in women for the non-neurologist. *Postgrad Med J.* 2016;92(1091):554-9.
31. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21(6):497-517.
32. Bhakta J, Bainbridge J, Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;52(Pt A):212-7.
33. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):530-8.
34. Irelli EC, Cocchi E, Morano A, et al. Predictors of seizure recurrence in women with idiopathic generalized epilepsy who switch from valproate to another medication. *Neurology.* 2024;102(9):e209222.
35. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609-17.
36. Pinto LF, Silva LS, João RB, et al. Practices in the prescription of antiseizure medications: is it time to change? *Arq Neuropsiquiatr.* 2024 Jun;82(6):1-10.
37. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.
38. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):663-71.
39. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696-703.
40. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open.* 2019;21:e186606.
41. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol.* 2022;79(7):672-81.
42. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP. *Epilepsia.* 2016;57(8):e173-77.
43. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, et al. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):481-91.
44. Hiilesmaa VK, Bardy A, Teramo K. Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(5):499-504.
45. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1575-83.
46. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):981-8.
47. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118(suppl. 1):1-203.
48. Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2005;65(3):185-8.
49. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology.* 2018;91(13):e1228-36.
50. Pennell PB, French JA, May RC, et al. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2547-56.
51. Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia.* 2009;50(suppl. 1):7-23.
52. Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav.* 2009;16(3):426-30.
53. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729-36.
54. Bimbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020;77(4):441-50.

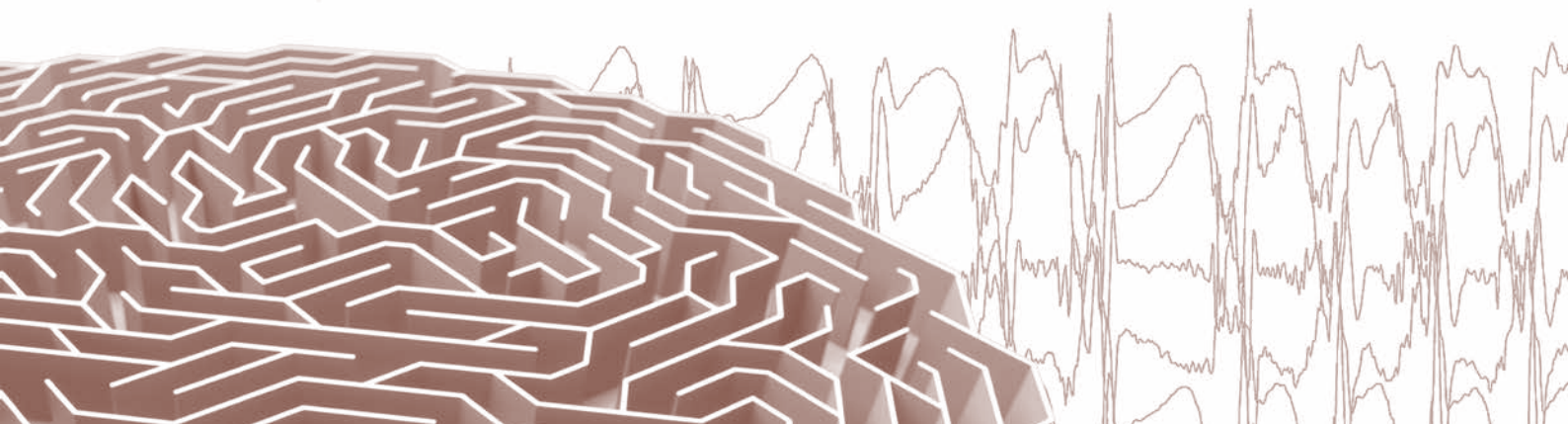
Quais as vantagens e desvantagens dos novos fármacos anticrises?

Lécio Figueira Pinto

Lucas Scárdua Silva

Rafael Batista João

Clarissa Lin Yasuda



Introdução

Quando falamos de novidades, avanços, sempre temos a ideia de que é melhor e devemos mudar. Contudo, para a tomada de decisão em tratamentos médicos, é preciso muito cuidado na incorporação de novos tratamentos, pois, além da necessidade de estudos com adequada metodologia para confirmar a eficácia, outros fatores devem ser considerados.

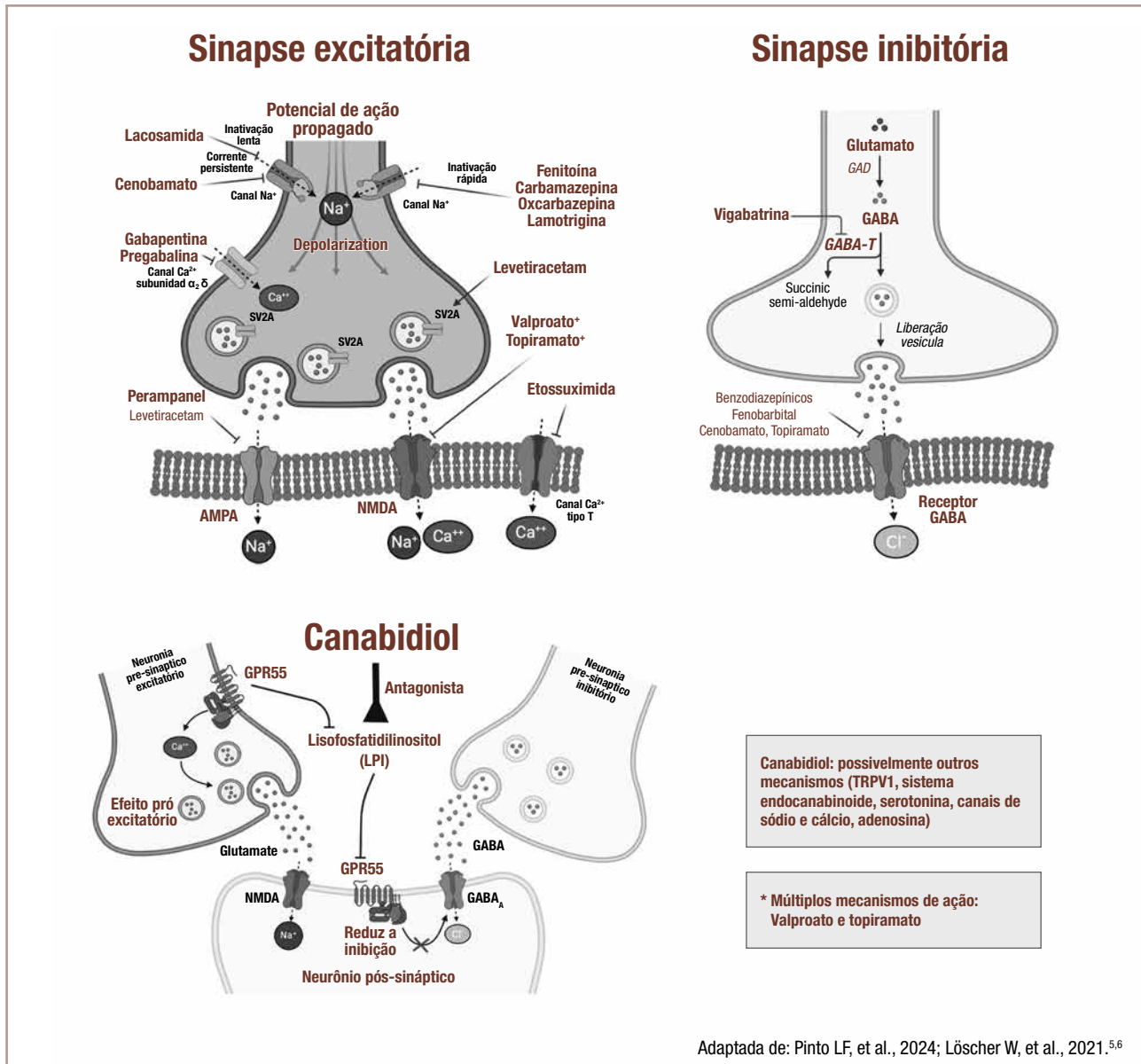
Existe a possibilidade de efeitos adversos (EAs) que não foram captados nos estudos iniciais, que têm limitação de tempo e número de pacientes expostos. Como exemplos de EAs de fármacos anticrises (FACs), pode-se citar a alteração de coloração da pele e dos olhos pela retigabina e a associação com insuficiência hepática e anemia aplásica com felbamato. Esses EAs só foram descobertos após a aprovação dos FACs.^{1,2}

É necessária a avaliação da custo-efetividade do tratamento. Mesmo que dois FACs sejam eficazes, pode haver diferença de custo, tornando uma opção mais interessante que outra, especialmente em sistemas públicos de saúde.³

Como epilepsia é uma doença complexa, em que o tratamento medicamentoso não leva ao controle de aproximadamente um terço dos pacientes, o desenvolvimento de novos FACs nos últimos 30 anos criou novas possibilidades, com diferentes mecanismos de ação (Figura 1), perfis farmacodinâmicos, farmacocinéticos e de tolerabilidade.^{4,5}

Neste capítulo, serão discutidas as vantagens e desvantagens dos FACs, comparando medicações “antigas”, aqui consideradas as de primeira geração, com as “novas”, consideradas as de segunda e terceira gerações (Tabela 1).

Os termos foram citados com aspas porque dentro da lista dos novos muitos deles têm mais de 20 anos e foram aprovados fora do Brasil (lamotrigina, topiramato, levetiracetam). O Brasil teve grande atraso na aprovação da maioria dos FACs novos, sendo o exemplo mais marcante o levetiracetam, que demorou 19 anos para ser comercializado. O cenobamato foi colocado na lista por ser um FAC promissor, como será discutido adiante, com possibilidade de aprovação breve.⁵



Adaptada de: Pinto LF, et al., 2024; Löscher W, et al., 2021.^{5,6}

Figura 1. Mecanismos de ação dos FACs.

Tabela 1. FACs antigos e novos disponíveis para tratamento das epilepsias

Antigos	Novos
Fenobarbital	Oxcarbazepina
Fenitoína	Lamotrigina
Primidona	Topiramato
Carbamazepina	Gabapentina e pregabalina
Ácido valproico	Vigabatrina
Etossuximida	Levetiracetam
Clobazam	Lacosamida
Clonazepam	Perampanel
	Rufinamida
	Canabidiol
	Cenobamato*

* Previsão de lançamento no Brasil.

Adaptada de: Pinto LF, et al., 2024.⁵

Há diferença de eficácia entre fármacos anticrises antigos e novos?

Apesar do desenvolvimento de novos FACs com diferentes mecanismos de ação (Figura 1), estudos comparativos entre os novos e os mais antigos não mostraram diferenças consistentes em termos de eficácia.^{7,8}

Há poucos estudos que avaliaram a eficácia comparando diretamente os FACs. As evidências melhores e mais recentes vêm dos estudos SANAD (*Standard and New Antiepileptic Drugs*) realizados no Reino Unido para epilepsias focais e generalizadas. Os dados desses estudos são apresentados no gráfico 1. Como foi comentado, não há evidências de melhor na eficácia de um FAC em relação a outro, com algumas exceções.^{9,10}

A gabapentina é um FAC claramente menos eficaz, indicado somente para crises focais. Ainda, quando se consideram epilepsias generalizadas, valproato é claramente o FAC mais eficaz.

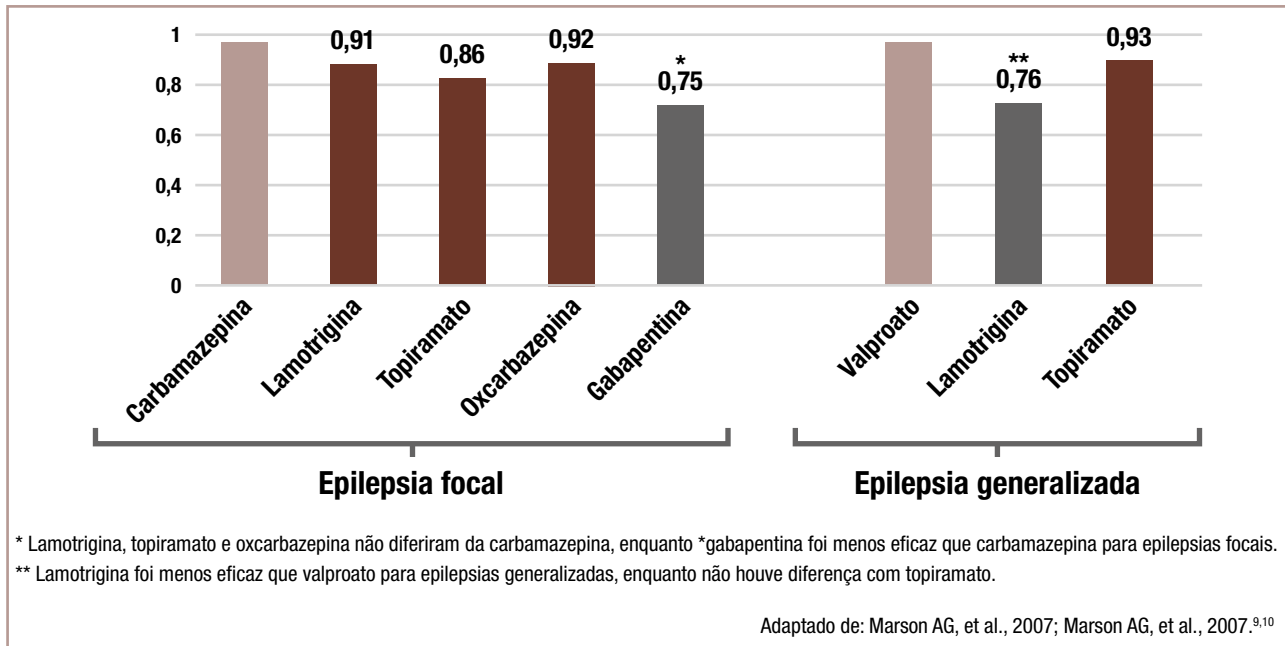


Gráfico 1. Comparação da eficácia dos novos FAs para epilepsia focal (referência: carbamazepina) e generalizada (referência: valproato).

Assim, ao escolher o FA, deve-se considerar o tipo de crise para obter os melhores resultados, especialmente nas crises generalizadas. Existem medicações específicas para alguns tipos de crises, como a etossuximida nas ausências. Também, crises generalizadas podem piorar com alguns FAs, como fenitoína, carbamazepina, gabapentina e pregabalina. A figura 2 mostra a escolha do FA segundo o tipo de crise.

Contudo, existem limitações importantes nos estudos quanto à avaliação da eficácia, como proporção de pacientes sem crises, incluindo em que período essa análise foi feita e qual a duração do estudo (com o tempo, muitos pacientes voltam a ter crises ou interrompem o tratamento por EAs).

Outra forma de avaliar a eficácia dos novos FAs seria a capacidade de o paciente ficar livre de crises quando se associa tratamento basal naqueles com epilepsia focal farmacorresistente. O gráfico 2 mostra as chances de ficar livre de crises em diversos estudos clínicos randomizados e controlados.

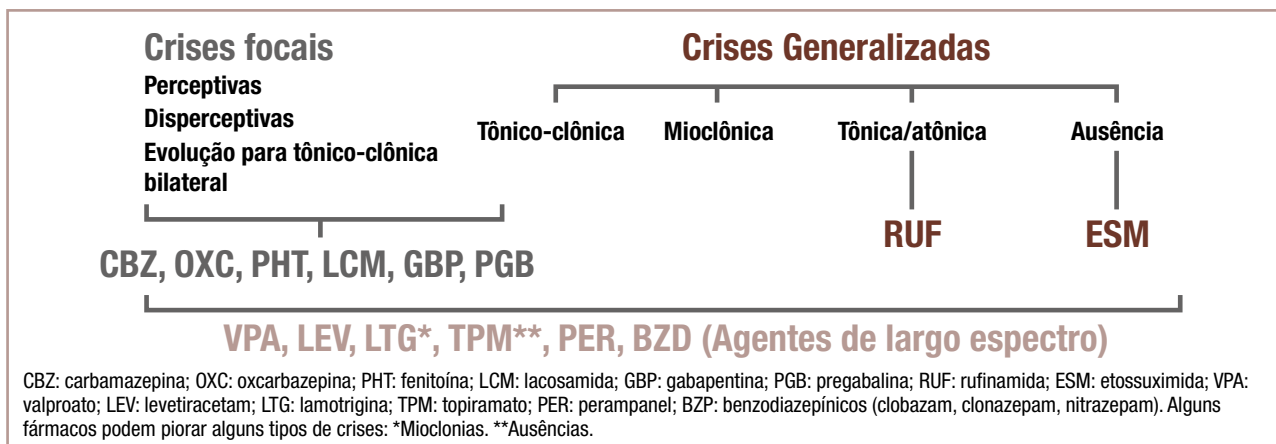


Figura 2. Escolha do FAC segundo o tipo de crise.

Adaptada de: Thijs RD, et al., 2019; Kim H, et al., 2020.^{11,12}

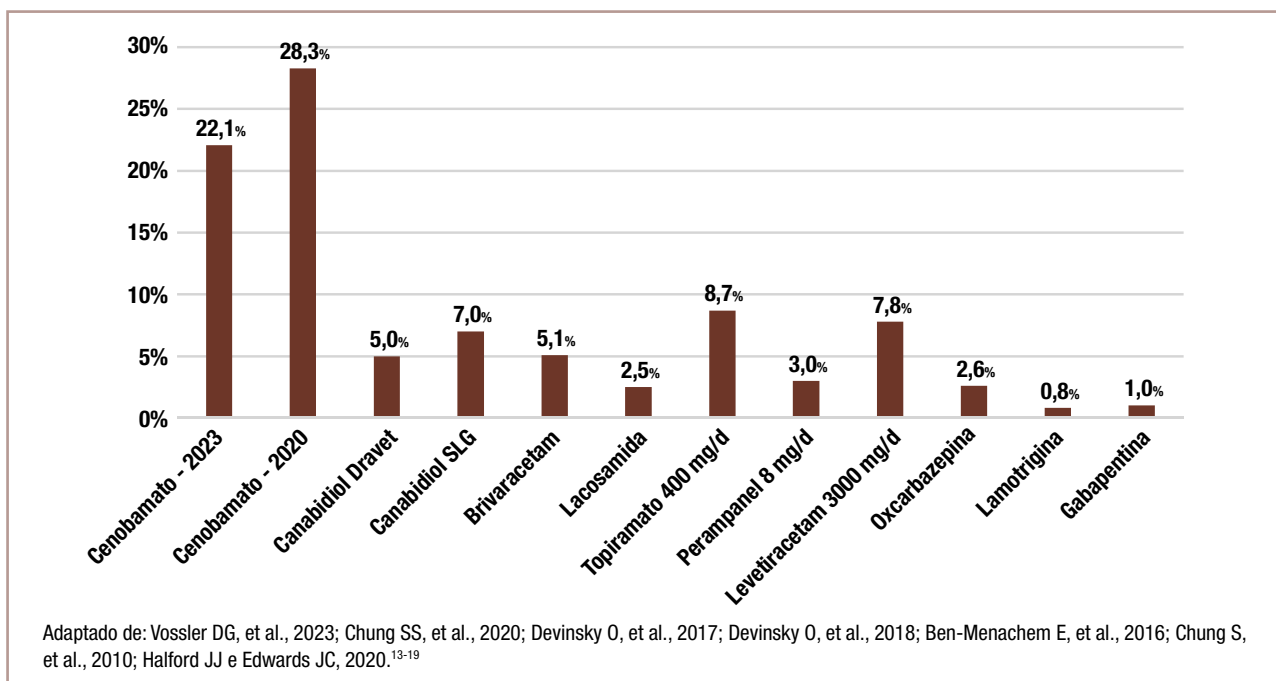


Gráfico 2. Chances de ficar livre de crises em diversos estudos clínicos randomizados e controlados em que novos fármacos foram associados a tratamento basal em pacientes com epilepsia focal farmacorresistente.

Em geral, a chance de ficar livre de crises é baixa, com exceção para o novo FAC cenobamato, que tem se mostrado promissor.²⁰

Quais são as vantagens dos novos fármacos anticrises?

As principais vantagens dos novos FACs são o ganho em segurança e tolerabilidade. Os FACs antigos, como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, apresentam mais risco de efeitos colaterais e problemas associados com o uso a longo prazo. Isso é particularmente importante em pacientes com comorbidades, idosos, aqueles que necessitam de politerapia e mulheres em idade fértil. Os principais pontos serão discutidos a seguir.^{21,22}

Indução enzimática

Um dos pontos mais importantes é a indução enzimática causada pela maioria dos FACs antigos. Há muitas evidências apontando que a indução enzimática deve ser uma preocupação no tratamento de pessoas com epilepsia.²³

Os FACs podem ser substratos, indutores e/ou inibidores das isoenzimas do sistema citocromo P450 (CYPs), que são os principais metabolizadores hepáticos. Os indutores podem ser fortes, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e primidona, ou mais leves, como topiramato, oxcarbazepina, rufinamida e, possivelmente, cenobamato. Dos inibidores de CYPs, os FACs mais relevantes são ácido valproico e canabidiol. Há fármacos que podem ser tanto indutores quanto inibidores, como cenobamato e canabidiol. Há também FACs que são apenas substratos, sem nenhum efeito enzimático, com destaque para lamotrigina (substrato da uridina glicuronosil transferase [UGT]). A figura 3 apresenta os FACs segundo o potencial de indução enzimática.

Interações medicamentosas se iniciam nos primeiros dias, porém o efeito máximo só é atingido após período maior, de até semanas. Essas interações podem ocorrer entre os FACs, mas também com outros medicamentos utilizados para comorbidades (por exemplo, anticoagulantes, estatinas, imunossuppressores, quimioterápicos, antibióticos, antidepressivos, contraceptivos orais).

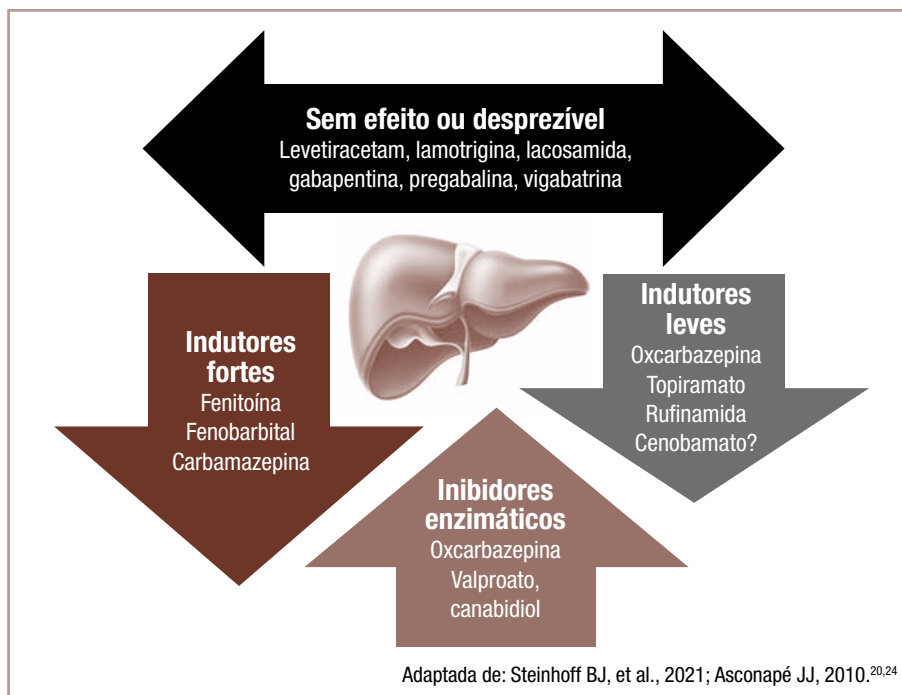


Figura 3. Potencial dos FACs de indução ou inibição enzimática hepática.

Os FACs indutores enzimáticos podem levar à perda de eficácia das estatinas e de outros medicamentos cardiovasculares e causam aumento dos níveis de colesterol. Tais alterações, somadas a fatores como redução da atividade física e outros hábitos de vida pouco saudáveis, elevam o risco cardiovascular de pessoas com epilepsia. Um estudo recente mostrou aumento de 21% no risco para indivíduos que usaram indutores enzimáticos após dez anos de exposição dose-dependente (Gráfico 3).²⁵⁻²⁸

Outros estudos confirmam o incremento de risco cardiovascular associado ao uso crônico de FACs.²⁹

Problemas relacionados à indução enzimática não se limitam aos efeitos cardiovasculares. Há redução da vitamina D e da densidade da massa óssea, o que resulta na ocorrência precoce de osteopenia e osteoporose e aumento do risco de fraturas.³⁰

Além disso, indutores enzimáticos podem diminuir os hormônios sexuais, o que impacta negativamente a massa óssea e causa disfunção sexual.^{31,32}

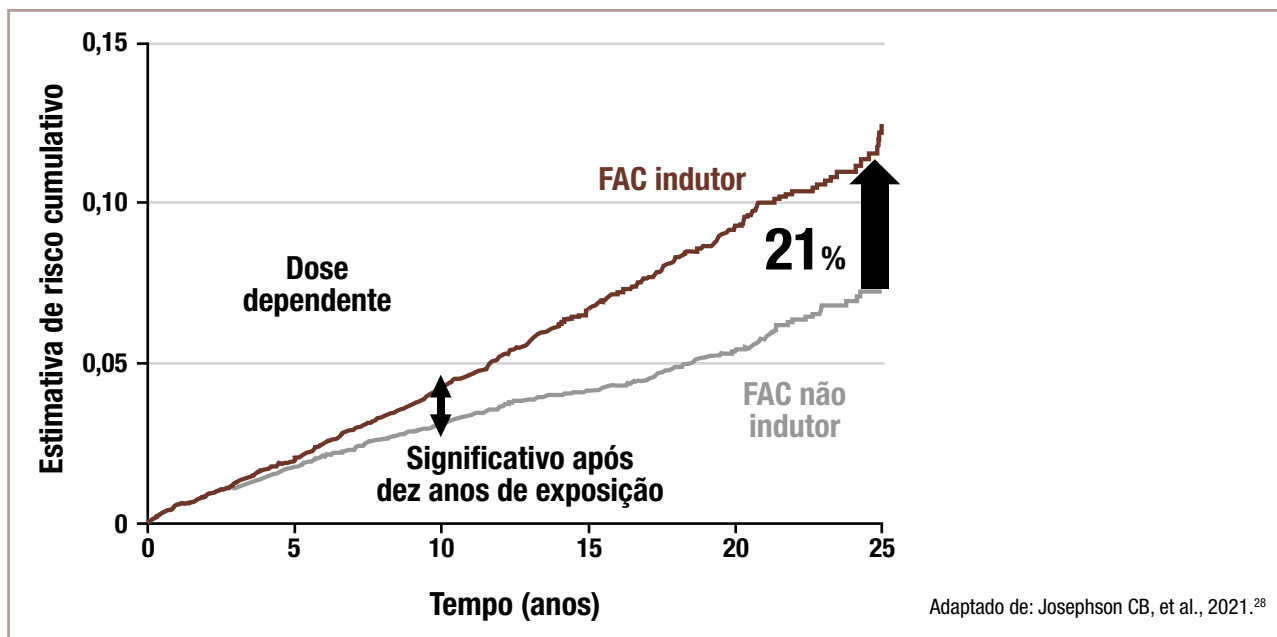
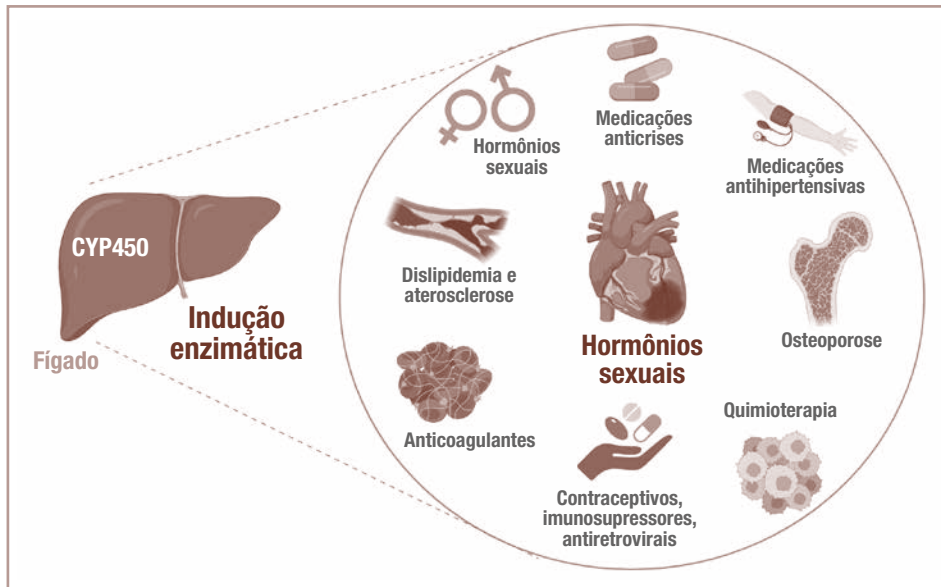


Gráfico 3. Risco cardiovascular cumulativo e relação com o uso de FACs indutores e não indutores.

Trocar FAC indutor (carbamazepina) por não indutor (lacosamida) demonstrou normalização dos níveis de testosterona, progesterona, colesterol e lipoproteína de baixa densidade.³³

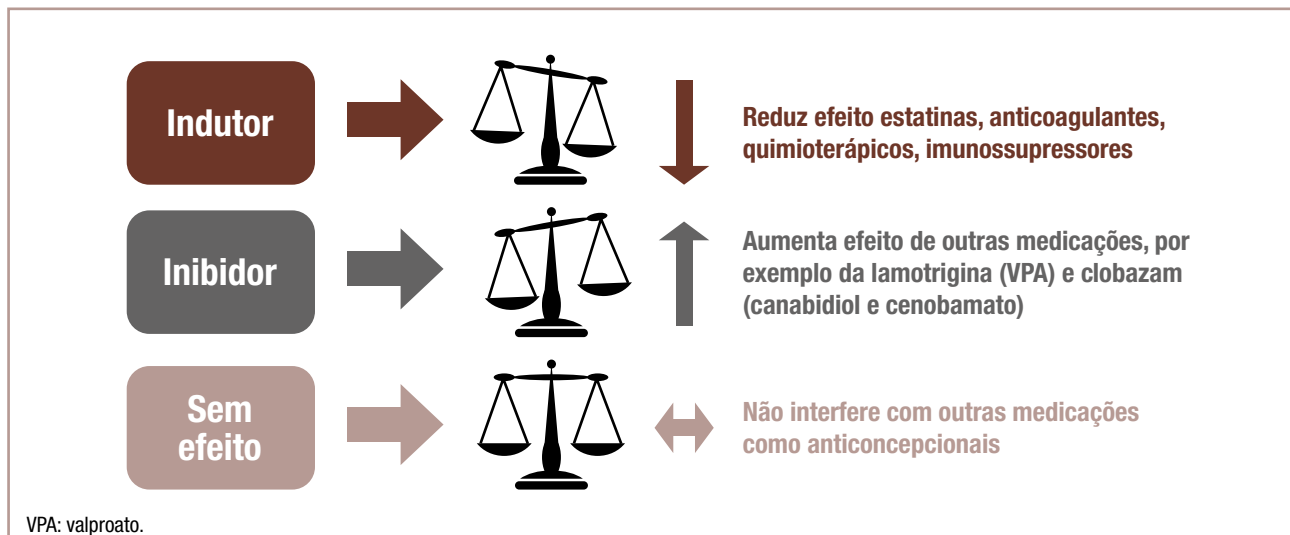
Há, ainda, outros riscos causados pela indução enzimática, como redução nos efeitos quimioterápicos e imunossupressores, agentes anti-infecciosos (incluindo tratamento do HIV e hepatite) e contraceptivos, levando à gravidez indesejada (Figura 4).³⁴⁻³⁸

É fundamental lembrar que o tratamento em epilepsia é contínuo, prolongado e, por vezes, durante toda a vida. Assim, muitas dessas questões relacionadas à indução enzimática podem não estar presentes no início do tratamento e ocorrerem ao longo dos anos seguintes, como dislipidemia, fibrilação atrial com necessidade de anticoagulação, neoplasia com necessidade de quimioterapia, indicação de uso de imunossupressores e tratamento para hepatite. Dessa forma, tratamento com FACs sem efeito na indução enzimática tem se mostrado uma opção mais interessante e segura (Figura 5).



Adaptada de: Pinto LF et al., 2024; Asconape JJ, 2010; Khanna S, et al., 2009; Vecht CJ, et al., 2003; Zaccara e Perucca, 2014; Mintzer S, et al., 2018.24,30,34,39,40

Figura 4. Efeitos negativos da indução enzimática.



VPA: valproato.

Adaptada de: Asconapé JJ, 2010; Steffel J, et al., 2018; Vecht CJ, et al., 2003; Zaccara e Perucca, 2014; Mintzer S, et al., 2018; Klein P, et al., 2019.^{24,27,34,39-41}

Figura 5. Relação entre efeito na indução enzimática e possíveis consequências.

Politerapia e idosos

Com o envelhecimento da população, atualmente a incidência de epilepsia é maior em idosos do que em crianças e adultos. Ainda, a polifarmácia é frequente em idosos. Portanto, evitar FACs associados à indução enzimática é recomendado.⁴²

Muitos dos novos FACs têm características mais favoráveis a essa população, especialmente levetiracetam e lamotrigina. Ambos apresentam eficácia e tolerabilidade adequada, levando a maiores taxas de retenção, que é uma medida melhor para demonstrar que o idoso apresentou bom controle de crises, sem EAs significativos, mantendo seu uso de forma prolongada, como geralmente é necessário no tratamento da epilepsia.^{43,44}

A gabapentina, apesar de classicamente recomendada como opção para tratamento dos idosos, apresenta reduzida eficácia, necessita de doses maiores e, com isso, menos tolerabilidade.⁴⁵

Lacosamida, outro dos novos FACs, também tem se mostrado uma opção interessante e eficaz nessa faixa etária.⁴⁶

Pacientes idosos, especialmente em politerapia, apresentam mais risco de alterações cognitivas pelas doenças de base ou pelo tratamento. Dessa forma, medicações como benzodiazepínicos e, especialmente, fenobarbital devem ser evitados. Apesar de ser um dos FACs novos, topiramato tem efeitos negativos e deve também ser evitado.⁴⁷

Em geral, valproato apresenta mais risco de desencadear tremor e parkinsonismo. Como epilepsia de início em idoso é quase universalmente focal, não deve ser considerado entre as primeiras escolhas.⁴⁸

Hiponatremia decorrente de carbamazepina é um problema, ainda mais frequente em idosos. A oxcarbazepina, um dos novos, é ainda mais problemática nesse aspecto e o uso concomitante de diuréticos acentua e aumenta tal risco. Como a oxcarbazepina também tem efeito indutor, apesar de leve, tais características não a tornam um dos FACs mais recomendados para idosos.⁴⁹

Mulheres em idade fértil e teratogenicidade

Em mulheres em idade fértil, o planejamento quanto à gestação é muito importante. Nesse sentido, há dois pontos importantes em relação aos FACs. O primeiro já foi citado, que é o risco de perda de efeito dos contraceptivos hormonais quando utilizados FAC indutores. Muitos dos novos FACs são mais seguros nesse sentido, com destaque para lamotrigina, levetiracetam e lacosamida.

O segundo ponto é o risco do uso dos FACs durante a gestação. Atualmente, sabe-se que estão associados a vários riscos, não apenas à teratogenicidade. Há risco de alteração cognitiva (redução de até 10 pontos no coeficiente intelectual em filhos de mulheres com epilepsia que usaram valproato), pior desempenho em línguas e matemática, mais ocorrência de transtorno do espectro autista e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade.⁵⁰⁻⁵³

Novamente, há destaque para os novos FACs, sendo lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina os mais seguros (Figura 6).



Adaptada de: Pinto LF, et al., 2024; Battino D, et al., 2024.^{5,54}

Figura 6. Risco de teratogenicidade dos FACs.

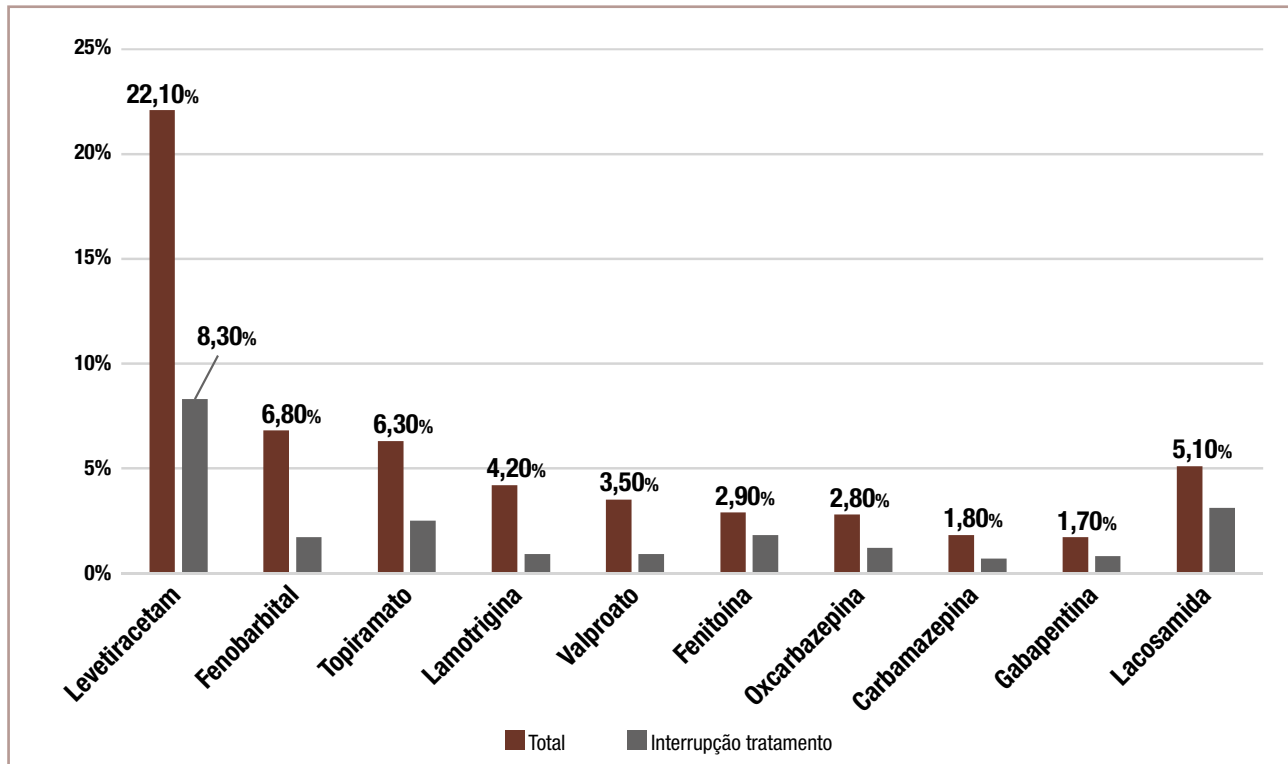
O valproato apresenta mais risco, mas este também é significativo com topiramato, fenobarbital e fenitoína. Mais recentemente, carbamazepina também foi inserida em faixa mais alta de risco.⁵⁴

Para muitos dos novos FACs (gabapentina, pregabalina, lacosamida, perampanel, canabidiol, rufinamida), não há dados suficientes até o momento quanto ao risco de teratogenicidade. Portanto, devem, a princípio, ser evitados como primeiras escolhas em mulheres em idade fértil, especialmente quando têm plano de gestação. Para uma discussão mais profunda, sugere-se a leitura do capítulo 8.

Tolerabilidade

Em geral, os novos FACs apresentam melhor tolerabilidade, mas isso não é uma regra geral, pois esta também é influenciada por características individuais e comorbidades, que devem ser consideradas na escolha.⁵⁵

Um dos pontos marcantes nesse aspecto é o levetiracetam. Apesar de ser um dos novos FACs mais bem tolerados, apresenta baixo risco de alergia, não causa ataxia nem sintomas vestibulares como bloqueadores de canal de sódio, deve ser evitado em indivíduos com histórico de ansiedade, depressão e outros transtornos psiquiátricos. Como se pode observar no gráfico 4, é um dos FACs mais associados a alterações psiquiátricas e de comportamento.⁵⁶

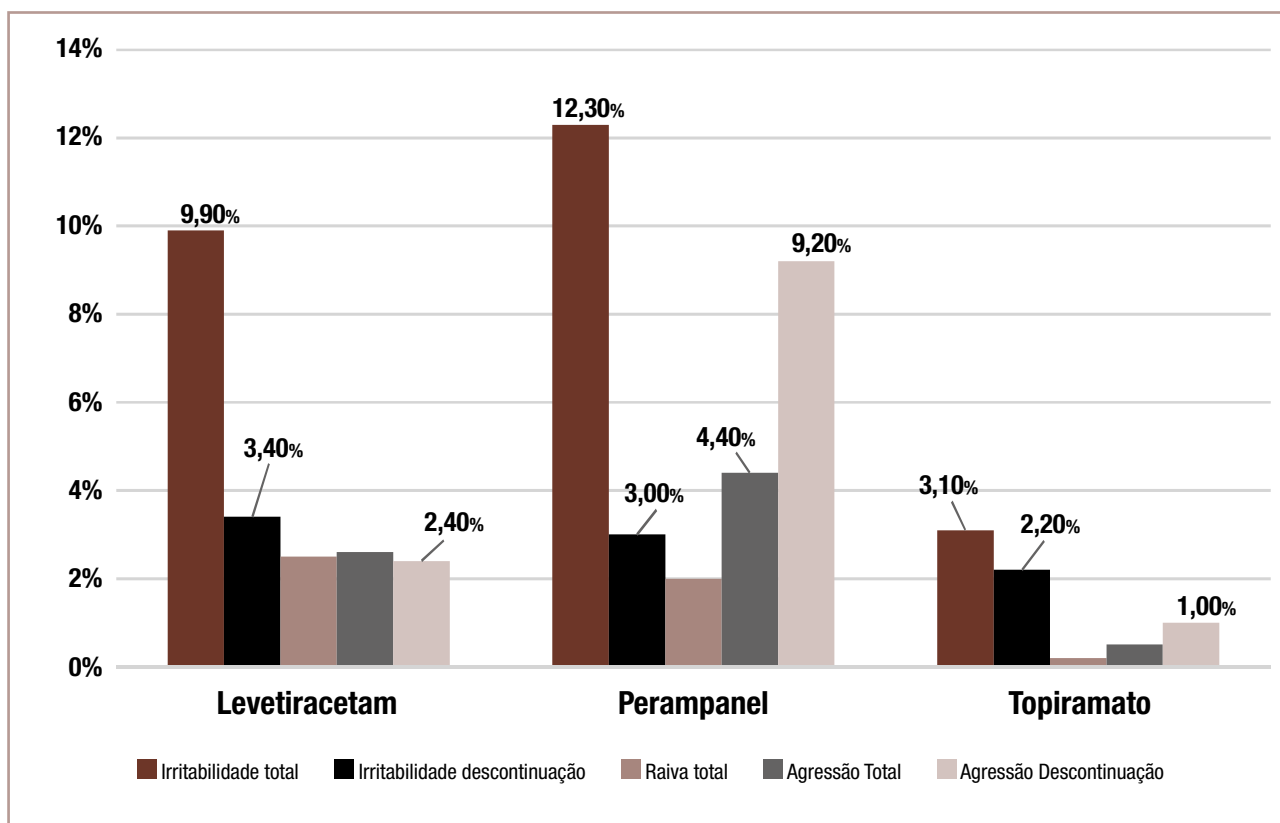


Adaptado de: Chen B, et al., 2017.⁵⁶

Gráfico 4. Efeitos comportamentais e psiquiátricos relacionados aos FACs, total e que levaram à interrupção do tratamento.

Em relação à piora dos sintomas psiquiátricos, FACs antigos, como valproato, oxcarbazepina, carbamazepina e gabapentina, são seguros e até mesmo indicados no tratamento dessas comorbidades, podendo se tornar opções interessantes em alguns casos para tratar ambas as condições simultaneamente. Dos novos FACs, a lamotrigina também tem esse perfil e a lacosamida apresenta boa segurança.^{57,58}

Ainda quanto ao tópico efeitos adversos psiquiátricos e comportamentais, além de levetiracetam, perampanel e, em menor grau, topiramato também estão mais associados. Contudo, há particularidades, sendo a irritabilidade o principal efeito observado. Perampanel se associa a mais risco de agressividade (Gráfico 5).⁵⁹



Adaptado de: Steinhoff BJ, et al., 2021.⁵⁹

Gráfico 5. Taxas de irritabilidade, raiva e agressão total que levaram à descontinuação do tratamento com levetiracetam, perampanel e topiramato.

Reações cutâneas são um problema no tratamento, especialmente para os bloqueadores do canal de sódio (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina). Dentre os novos FACs, a lacosamida é uma opção interessante nesse aspecto, por apresentar menos risco, mantendo o mesmo mecanismo de ação, sendo muito útil no tratamento das epilepsias. Levetiracetam, valproato, gabapentina e topiramato são opções com menos risco.⁶⁰

Existem vários outros aspectos de tolerabilidade e efeitos adversos. Deve-se evitar valproato em pacientes com obesidade. Alguns indivíduos podem se beneficiar do efeito do topiramato na perda de peso (desde que não apresentem perda excessiva de peso, glaucoma nem nefrolitíase). A relação entre FACs e alguns desses efeitos potenciais é apresentada na tabela 2.

Tabela 2. FACs e seus potenciais efeitos adversos ou influência em comorbidades

Efeitos adversos/comorbidades		 or 
Cognição e sonolência	PB, TPM, BZD	LEV, LTG, LCM
Efeitos comportamentais/psiquiátricos	LEV, TPM, PER, PB	VPA, CBZ, OXC, LTG, LCM
Ganho de peso	VPA, GBP, PGB, CBZ, OXC	TPM, LCM, LEV, LTG
Hiponatremia	CBZ, OXC	
Efeitos cosméticos	PHT, VPA	LEV, LTG, LCM
Ataxia, diplopia, nistagmo e vertigem	PHT, CBZ, OXC, LTG, LCM	
Rash/outras reações cutâneas	PHT, CBZ, OXC, PB, LTG	LEV, LCM, TPM, VPA, GBP
Nefrolitíase e glaucoma	TPM	
Arritmia/alteração condução cardíaca	LTG, PHT, LCM, CBZ, OXC	
Alterações tecido conjuntivo	PB	

PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; BZD: benzodiazepínicos, como clobazam e clonazepam; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; PER: perampanel; GBP: gabapentina; PGB: pregabalina.

Adaptada de: Pinto LF, et al., 2024.⁵

Entre os FACs novos, topiramato e oxcarbazepina têm mais probabilidade de causar efeitos colaterais intoleráveis, que resultam na descontinuação precoce desses medicamentos.⁶¹

Considerações finais

Conforme foi apresentado, não existe um FAC ideal, ou seja, sem potencial para causar EAs. Embora existam várias opções com diferentes mecanismos de ação (Figura 1), a tolerabilidade geral ao tratamento não melhorou com o uso mais frequente dos novos FACs, mas claramente estes vieram para somar e se tornaram escolhas principais para iniciar novos tratamentos.⁶¹

As escolhas devem ser personalizadas, considerando o tipo de crise (perfil de eficácia diferente), a idade, o sexo e comorbidades.

Um ponto relevante é o custo do tratamento, maior para os novos FACs. Contudo, a escolha não deve se basear apenas no custo imediato, mas no custo-benefício global. Dados recentes mostram que os novos FACs são geralmente melhores por não causar indução enzimática nem interação medicamentosa, sendo seguros em mulheres em idade fértil. O padrão de prescrição em todo o mundo mudou com o uso dos novos FACs, especialmente lamotrigina e levetiracetam. Dos antigos, deve-se destacar que valproato é o FAC mais eficaz para epilepsias generalizadas, portanto ainda uma escolha a pacientes do sexo masculino.⁵

A alteração dos tratamentos em curso para a epilepsia é muitas vezes complexa e arriscada e deve ser realizada em situações específicas após avaliação da relação risco-benefício. Assim, vantagens apresentadas dos novos FACs e problemas dos antigos não devem ser vistos como decisão imediata de troca. Pacientes em uso de carbamazepina e fenobarbital de longa data, bem controlados, sem EAs graves, como regra geral, devem ser mantidos no tratamento, com acompanhamento dos efeitos na massa óssea e nos lípidos e tratamento dessas complicações, caso necessário. Em geral, o risco da troca supera os benefícios.⁵

Referências bibliográficas

1. Clark S, Antell A, Kaufman K. New antiepileptic medication linked to blue discoloration of the skin and eyes. *Ther Adv Drug Saf.* 2015;6(1):15-9.
2. Pellock JM. Felbamate in epilepsy therapy: evaluating the risks. *Drug Saf.* 1999;21(3):225-39.
3. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2021;397(10282):1363-74.
4. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-86.
5. Pinto LF, Silva LS, João RB, et al. Practices in the prescription of antiseizure medications: is it time to change? *Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(6):1-10.

6. Löscher W, Sills GJ, White HS. The ups and downs of alkyl-carbamates in epilepsy therapy: how does cenobamate differ? *Epilepsia*. 2021;62(3):596-614.
7. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*. 1997;38(8):859-80.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1000-15.
10. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1016-26.
11. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689-701.
12. Kim H, Kim DW, Lee ST, et al. Antiepileptic drug selection according to seizure type in adult patients with epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):547-55.
13. Vossler DG, Rosenfeld WE, Stern S, et al. Sustainability of seizure reduction and seizure control with adjunctive cenobamate: post hoc analysis of a phase 3, open-label study. *Epilepsia*. 2023;64(10):2644-52.
14. Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*. 2020;94(22):e2311-22.
15. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-20.
16. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-97.
17. Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology*. 2016;87(3):314-23.
18. Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010;51(6):958-67.
19. Halford JJ, Edwards JC. Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(2):91-107.
20. Steinhoff BJ, Rosenfeld WE, Serratos JM, et al. Practical guidance for the management of adults receiving adjunctive cenobamate for the treatment of focal epilepsy-expert opinion. *Epilepsy Behav*. 2021;123:108270.
21. Cross JH, Tomson T. Newer versus older antiseizure medications: further forward? *Lancet*. 2021;397(10282):1327-9.
22. Lee SK. Old versus new: why do we need new antiepileptic drugs? *J Epilepsy Res*. 2014;4(2):39-44.
23. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013;54(1):11-27.
24. Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28(4):843-52.
25. Bullman J, Nicholls A, Van Lindingham K, et al. Effects of lamotrigine and phenytoin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. *Epilepsia*. 2011;52(7):1351-8.
26. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2016;126:98-101.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93.
28. Josephson CB, Wiebe S, Delgado-Garcia G, et al. Association of enzyme-inducing antiseizure drug use with long-term cardiovascular disease. *JAMA Neurology*. 2021;78(11):1367-74.
29. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia*. 2021;62(7):1604-16.

30. Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Insights into liaison between antiepileptic drugs and bone. *Drug Discov Today*. 2009;14(7-8):428-35.
31. Rathore C, Henning OJ, Luef G, et al. Sexual dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019. Disponível em: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(19\)30717-6/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(19)30717-6/fulltext). Acesso em: 9 nov 2024.
32. Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, et al. Discontinuation of carbamazepine due to concerns of long-term consequences of enzyme induction. *Epilepsia Open*. 2018;3(3):340-7.
33. Elger CE, Rademacher M, Brandt C, et al. Changes in hormone and lipid levels in male patients with focal seizures when switched from carbamazepine to lacosamide as adjunctive treatment to levetiracetam: a small phase IIIb, prospective, multicenter, open-label trial. *Epilepsy Behav*. 2016;62:1-5.
34. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2(7):404-9.
35. Shepard PW, St Louis EK. Seizure treatment in transplant patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14(4):332-47.
36. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2000;356(9226):285-90.
37. Marcos-Fosch C, Cabezas J, Crespo J, et al. Anti-epileptic drugs and hepatitis C therapy: real-world experience. *J Hepatol*. 2021;75(4):984-5.
38. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36(4):239-42.
39. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
40. Mintzer S, Trinka E, Kraemer G, et al. Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. *Epilepsia*. 2018;59(10):1899-907.
41. Klein P, Tolbert D, Gidal BE. Drug-drug interactions and pharmacodynamics of concomitant clobazam and cannabidiol or stiripentol in refractory seizures. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106459.
42. Piccenna L, O'Dwyer R, Leppik I, et al. Management of epilepsy in older adults: a critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2023;64(3):567-85.
43. Werhahn KJ, Trinka E, Döbesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(3):450-9.
44. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M, et al. Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol*. 2016;16(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995751/>. Acesso em: 9 jul 2024.
45. Glauser T, Ben-Menachem 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(7):1094-120.
46. Runge U, Arnold S, Brandt C, et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: The VITOBA study. *Epilepsia*. 2015;56(12):1921-30.
47. Witt JA, Helmstaedter C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy--approaching the individual patient. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):450-6.
48. Zhang CQ, He BM, Hu ML, et al. Risk of valproic acid-related tremor: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020;11:576579.
49. Intravooth T, Staack AM, Juerges K, et al. Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: review and analysis of 560 hospitalized patients. *Epilepsy Res*. 2018;143:7-10.
50. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.
51. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):663-71.

52. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–703.
53. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186606.
54. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Risk of major congenital malformations and exposure to antiseizure medication monotherapy. *JAMA Neurol*. 2024.
55. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, et al. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):544-56.
56. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:24-31.
57. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017;71(Pt A):73-8.
58. Toniolo S, Di Lorenzo F, Bozzali M, et al. The impact of lacosamide on mood disorders in adult patients with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2020;111:107179.
59. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107939.
60. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68(20):1701-9.
61. Alsfook BAA, Brodie MJ, Walters M, et al. Tolerability of antiseizure medications in individuals with newly diagnosed epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020.

Quais são os principais riscos de interações medicamentosas com fármacos anticrises e como as evitar?

Aline de Fátima Dias

Pamela Regina Henning

William Souza Martins Ferreira

Lucas Scárdua Silva

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Clarissa Lin Yasuda

Rafael Batista João



O que é interação medicamentosa? Por que é tão importante para pacientes com epilepsia?

É cada vez mais frequente haver vários fármacos na mesma prescrição. Nesta, se um fármaco altera a farmacodinâmica ou a farmacocinética de outro, pode-se dizer que interagem ou que há interação medicamentosa.^{1,2} Interações farmacocinéticas estão relacionadas a alterações no metabolismo do medicamento, absorção, distribuição e excreção, gerando interferência nos níveis séricos dos fármacos.³ Interações farmacodinâmicas ocorrem no sítio de ação dos medicamentos e não geram interferências sobre os níveis séricos das drogas. Essas podem se apresentar de formas sinérgicas ou antagônicas, podendo potencializar ou reduzir tanto a eficácia quanto a toxicidade das terapias.^{3,4} Assim, o profissional de saúde deve se atentar às interações medicamentosas e evitar efeitos adversos, toxicidade e perda de eficácia, que podem causar malefícios ao paciente.^{4,5}

Na epilepsia, o conhecimento das interações medicamentosas é muito importante, visto que podem resultar na redução do efeito protetor medicamentoso, e aumentar as chances de escape de crises. Por outro lado, tais interações podem aumentar efeitos colaterais ou interferir no metabolismo de fármacos de uso essencial do paciente, como no caso de quimioterápicos, medicações cardiovasculares, etc.

Sabe-se que, em geral, a medicação anticrise é uma terapia de vida toda, portanto, caso as interações não sejam avaliadas ou nem ao menos levadas em consideração, poder-se-ão gerar danos significativos e até mesmo irreversíveis ao paciente.^{3,6}

Quais características dos fármacos anticrises impactam o uso de outras medicações?

Fármacos indutores enzimáticos

Dentre os principais mecanismos de interações medicamentosas, a indução enzimática está entre as principais formas capazes de gerar consequências relevantes ao tratamento. Dentre os principais grupos de enzimas afetados pelos fármacos, há as enzimas relacionadas ao citocromo P450 e à UGT (uridil-glucuronil transferase).

Fármacos que possuem efeito indutor podem aumentar o metabolismo de outros medicamentos que estejam relacionados aos mesmos complexos de enzimas. As principais consequências são redução dos níveis séricos e, conseqüentemente, de sua eficácia ou aumento dos metabólitos tóxicos (em fármacos que são convertidos para metabólitos ativos e tóxicos).^{4,5}

Os principais fármacos desse grupo são carbamazepina (CBZ), fenitoína (DPH), fenobarbital (PB) e primidona (PMD), além dos indutores fracos, como oxcarbazepina (OXC), rufinamida (RFM), topiramato (TPM) e perampanel (PER).

Fármacos inibidores enzimáticos

Fármacos inibidores enzimáticos também frequentemente estão relacionados aos mesmos complexos enzimáticos (citocromo P450 e UGT). Sua ação promove redução do metabolismo dos medicamentos afetados e elevação do nível sérico destes. Como principais consequências, há a possibilidade de aumento da toxicidade do fármaco afetado. Em geral, esse efeito ocorre de forma imediata, ao contrário do mecanismo indutor de alguns fármacos. Dentre os principais FACs pertencentes a esse grupo, destaca-se o ácido valpróico, cuja interação medicamentosa mais relevante é justamente com a lamotrigina (LTG), com propriedades sinérgicas, isto é, potencializando o efeito anticrise quando utilizados de maneira combinada.

A ação do VPA se dá justamente pela inibição de enzimas do grupo das UGT, as quais estão diretamente relacionadas à metabolização da LTG. Como consequência, os níveis séricos desta podem se elevar de forma considerável, o que pode aumentar o risco de reações alérgicas potencialmente graves, como *rash* cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.^{4,5}

Quais associações podem prejudicar o paciente que utiliza medicações para outras comorbidades?

Fármacos anticrises x anticoagulação

Quanto aos anticoagulantes, muito já se conhece sobre as potenciais interações associadas aos anticoagulantes antagonistas de vitamina K (varfarina). Os níveis séricos do anticoagulante são reduzidos a

níveis subterapêuticos quando associados a fármacos indutores enzimáticos (como CBZ, DPH e PB), com alteração da razão normalizada internacional (RNI) e risco de eventos trombóticos graves.⁷ Da mesma forma, o uso desses FACs (indutores enzimáticos) associados aos novos anticoagulantes (como rivaroxabana, dabigatrana, apixabana e edoxabana) também está associado à redução da eficácia dos tratamentos, aumentando o risco de sangramentos ou reduzindo o potencial efeito antitrombótico.⁸

Embora mais estudos sejam necessários, os *guidelines* americano e europeu não recomendam o uso concomitante de novos anticoagulantes em combinação com o levetiracetam e VPA,^{4,8} em razão do potencial efeito de redução na eficácia dos novos anticoagulantes (com mais risco de eventos trombóticos). Dentre os principais fármacos que podem ser utilizados nessas situações, por seu baixo potencial em interferir na eficácia dos anticoagulantes, há a LTG, o clobazam (CLB) e a lacosamida (LCS).^{7,8}

Considerando a realidade brasileira, LTG (disponível com alto custo no Sistema Único de Saúde) é uma excelente opção. Nesses casos, é razoável encaminhar o paciente a um neurologista para manejo da medicação, visto que a introdução de LTG é lenta e apresenta risco de efeitos colaterais.

Na tabela 1 é possível avaliar os principais fármacos e suas interações.

Tabela 1. Principais fármacos e suas interações

Anticoagulantes	FACs	Consequências clínicas
Varfarina	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital Combinações devem ser evitadas	Redução dos níveis séricos do anticoagulante com redução do RNI levando a níveis subterapêuticos e eventos trombóticos
Dabigatrana, rivaroxabana, apixabana, edoxabana	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital Combinações devem ser evitadas	Redução da eficácia do anticoagulante com aumento do risco de trombose
Dabigatrana, rivaroxabana	Levetiracetam, ácido valpróico	Potencial redução da eficácia do anticoagulante com aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e trombose sistêmica (achados ainda controversos)

Fármacos anticrises x antibióticos X antifúngicos X antivirais

As principais interações envolvendo certos antibióticos e FACs estão relacionadas à potencial ação inibitória dos antibióticos sobre enzimas do citocromo P450, a qual diminui a metabolização das medicações anticrises. Desta forma, pode ocorrer aumento do nível sérico destas, com mais risco de toxicidade e efeitos colaterais. Além disso, os FACs indutores enzimáticos podem levar à perda de eficácia de antimicrobianos e da terapia antirretroviral (TARV) contra o HIV (Tabela 2).^{4,9}

Tabela 2. Interações entre antimicrobianos/TARV e FACs

Antimicrobianos/ TARV	FACs	Consequências clínicas
Eritromicina, claritromicina, isoniazida, itraconazol, voriconazol, metronidazol	Carbamazepina	Esses antimicrobianos promovem inibição da CYP3A4, envolvida no metabolismo da carbamazepina, e levam ao aumento dos níveis séricos do fármaco, com mais risco de manifestações de toxicidade. A carbamazepina também pode reduzir o nível sérico das medicações, levando à perda de eficácia da terapia antimicrobiana
Cloranfenicol, fluconazol, isoniazida, miconazol	Fenitoína	Esses antimicrobianos inibem a ação de CYP2C9 e CYP2C19, envolvida no metabolismo da fenitoína, e levam ao aumento dos níveis séricos desta. A fenitoína também pode reduzir o nível sérico das medicações, levando à perda de eficácia da terapia antimicrobiana
Cloranfenicol	Fenobarbital	Esse antibiótico aumenta os níveis séricos do FAC e, possivelmente, constitui mais risco de toxicidade. O fenobarbital também pode reduzir o nível sérico das medicações, levando à perda de eficácia da terapia antimicrobiana
Cetoconazol	Perampanel	Esse antifúngico aumenta os níveis séricos do FAC e, possivelmente, constitui mais risco de toxicidade
TARV	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina	Podem reduzir a eficácia da TARV

Fármacos anticrises e antidepressivos

Potenciais interações medicamentosas envolvendo medicações antidepressivas e anticrises também estão relacionados aos potenciais efeitos indutores/inibidores de ambas as classes de medicamentos, influenciando umas às outras. Nas tabelas 3 e 4, constam as interações medicamentosas mais relevantes.^{4,10}

Tabela 3. Efeito dos FACs sobre medicações antidepressivas

FACs	Antidepressivos	Consequências clínicas
Fenobarbital, fenitoína	Paroxetina, sertralina, citalopram, mirtazapina, quetiapina	Redução marcada dos níveis séricos dos antidepressivos por mecanismos de indução enzimática, com potencial comprometimento de sua eficácia
Carbamazepina	Paroxetina, sertralina, citalopram, mirtazapina, bupropiona	Redução marcada dos níveis séricos dos antidepressivos por mecanismos de indução enzimática, com potencial comprometimento de sua eficácia

Tabela 4. Efeito das medicações antidepressivas sobre os FACs

Antidepressivos	FACs	Consequências clínicas
Fluoxetina	Fenitoína, ácido valpróico	inibição enzimática por fluoxetina pode levar ao aumento dos níveis dos FACs, podendo elevar a toxicidade destes
Fluvoxamina	Carbamazepina, fenitoína	inibição enzimática pelo antidepressivo pode levar ao aumento dos níveis séricos dos FACs
Sertralina	Lamotrigina, ácido valpróico, fenitoína	inibição enzimática pelo antidepressivo pode levar ao aumento dos níveis séricos dos FACs
Trazodona	Carbamazepina, fenitoína	inibição enzimática pelo antidepressivo pode levar ao aumento dos níveis séricos dos FACs

Fármacos anticrises e quimioterápicos/imunossupressores

Interações farmacocinéticas relacionadas aos medicamentos quimioterápicos e imunossupressores devem ser sempre reconhecidas, pois medicamentos indutores podem contribuir, em grande parte, para a redução da eficácia terapêutica, implicando em maior risco de falha e recidiva de neoplasias, ou mesmo progressão de doenças inflamatórias potencialmente graves.

Em alguns casos, essas interações podem aumentar a eficácia ou a toxicidade dos medicamentos utilizados, como no caso da ciclofosfamida, em que a indução enzimática pode potencializar a geração de metabólitos ativos e, com isso, incrementar efeitos terapêuticos ou tóxicos. Em alguns casos, o uso de cisplatina e alguns outros quimioterápicos pode reduzir os níveis séricos de DPH e CBZ.^{3,4}

Entretanto, com o uso de VPA, por seu efeito inibidor, há descrição do triplo de incremento do risco de toxicidade medicamentosa quando em uso concomitante à cisplatina e etoposídeo.¹¹

Em alguns cenários relacionados a tumores primários do sistema nervoso central, como glioblastoma, estudos com levetiracetam têm demonstrado potencial benefício, inclusive com propriedades sinérgicas quando combinado ao tratamento oncológico, determinando até mesmo aumento de sobrevida.¹²

Em relação aos imunossupressores (como metotrexato, ciclosporina, sirolimo e tacrolimo), sabe-se que fármacos indutores (DPH, FNB, CBZ e PRM) podem aumentar seu metabolismo e, por conseguinte, da *clearance*, reduzindo a eficácia terapêutica, sendo necessária muitas vezes a modificação do FAC ou o ajuste de dose (Tabela 5).⁵

Tabela 5. Interação entre fármacos antineoplásicos e imunossupressores com FACs

Principais fármacos antineoplásicos com interação com FACs indutores	Bussulfano, ciclofosfamida, etoposídeo, ifosfamida, imatinibe, irinotecano, metotrexato, paclitaxel	Efeito: redução do nível sérico e eficácia dos antineoplásicos citados
Principais fármacos imunossupressores com interação com FACs indutores	Ciclosporina, sirolimo, tacrolimo	Efeito: redução do nível sérico e eficácia dos imunossupressores citados

Antidiabéticos orais, hipolipemiantes, anti-hipertensivos orais e outros

Na prática clínica diária, pacientes com multicomorbidades em contexto de uso de vários medicamentos merecem especial atenção quando são introduzidos os FACs, por possíveis interações medicamentosas e seus efeitos adversos. Desta forma, recomenda-se contínua revisão medicamentosa a fim de se evitar combinações deletérias, sempre individualizando o tratamento do paciente em questão.

Sabe-se que fármacos com propriedades indutoras contribuem para o aumento de riscos cardiovasculares, por diversos mecanismos relacionados às vias de metabolização e a seus efeitos sistêmicos, com agravo do perfil dislipidêmico. Desta forma, há predileção atual pela escolha de fármacos com perfil não indutor e de mais nova geração, principalmente em pacientes idosos com várias comorbidades. Por seu metabolismo relacionado ao CYP3A4, a CBZ pode interferir diretamente nas vias das estatinas e bloqueadores de canal de cálcio di-hidro-piridínicos, como o anlodipino. Essa última classe, em especial, pode ter seus níveis reduzidos em até 80% a 90% com o uso de FACs indutores.^{3,4}

Em um estudo realizado com pacientes em uso de CBZ, a adição de sinvastatina levou à redução de 72% a 82% dos níveis séricos desta última, em razão do efeito indutor CYP3A4.¹³ Essa potencial interação com FACs com efeito indutor é também observada quando em uso de outras estatinas de alta potência, como atorvastatina e rosuvastatina. Ao contrário do que se observaria com fármacos indutores, estudos com LTG demonstram que se pode observar até ligeiro aumento dos níveis plasmáticos da atorvastatina (em 14% a 21%), por mecanismos provavelmente relacionados às vias UGT1A1 e UGT1A3.⁵

Em relação aos medicamentos anti-hipertensivos, estatinas, antiácidos e antidiabéticos orais, deve-se novamente atentar para o potencial efeito indutor dos fármacos (CBZ, FNT, FNB, PRM). Em alguns casos, há possível alteração sérica dos níveis dos FACs: destacam-se os anti-hipertensivos orais, como diltiazem e verapamil, os quais inibem o metabolismo da CBZ, aumentando seus níveis séricos em 46% a 100%.^{4,5}

Em relação ao uso de alguns antiácidos e de Inibidor de bomba de prótons – IBPs (p. ex., omeprazol), sua ação pode ser reduzida por efeito da CBZ e outros fármacos indutores, pelo metabolismo CYP3A4, com redução do nível sérico em até 40%.

A tabela 6 elenca os principais medicamentos de uso clínico diário que exigem vigilância por potencial interação com FACs indutores.

Tabela 6. Fármacos cardiovasculares com potencial interação com FACs indutores

Fármacos cardiovasculares com potencial interação com FACs indutores

Amiodarona, atorvastatina, digoxina, diltiazem, lovastatina, metoprolol, nimodipina, propranolol, quinidina, sinvastatina, timolol, verapamil

Fármacos anticrises x terapia antirretroviral (TARV)

Crises epiléticas representam uma condição frequente em pacientes com HIV/aids, podendo estar presente uma alta incidência de até 11% , seja por crises provocadas, infecções oportunistas do sistema nervoso central, ou pelo efeito do próprio vírus do HIV sobre as redes neurais epileptogênicas. Assim, torna-se relevante a associação frequente de FACs e TARV, podendo ocorrer em até 55% dos pacientes em uso de TARV, visto que FACs também são indicados em outras condições comuns nessa população que não somente a epilepsia, como dor crônica neuropática e transtornos psiquiátricos, por exemplo.^{9,14}

Assim, são fundamentais o conhecimento e a relação entre FACs e TARVs, já que ambos se relacionam a doenças crônicas e de tratamento por vezes para o restante da vida. Saber seus efeitos e potenciais efeitos adversos torna-se imprescindível. Por exemplo, se ocorre uma interação medicamentosa na qual o FAC reduz o efeito da TARV, pode haver aumento de carga viral, queda imunológica e até mesmo progressão da doença e resistência à TARV.^{9,14,15}

Interações medicamentosas em potencial estão principalmente relacionadas ao efeito indutor enzimático sob o CP450 de fármacos como PB, CBZ e DPH, que reduzem a dose efetiva de TARV, como inibidores de protease e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.¹⁵

Na tabela 7, estão listados os efeitos dos FACs sobre as diferentes TARVs.

Tabela 7. Interações entre FACs e TARV

FACs	TARV	Efeitos clínicos
Carbamazepina	Dolutegravir, efavirenz, nevirapina	Carbamazepina aumenta o metabolismo, via ação pela UGT1A1 e CYP3A4, reduzindo, assim, a concentração plasmática de dolutegravir, efavirenz e nevirapina
Fenitoína	Lopinavir, ritonavir, nevirapina	Fenitoína, em doses de 300 mg/dia, pode reduzir, em média, 30% do nível sérico do lopinavir/ritonavir e o tempo de meia-vida da nevirapina
Fenobarbital	Nevirapina	Sem efeito significativo
Ácido valpróico	Lopinavir, atazanavir, ritonavir, efavirenz, zidovudina	Ácido valpróico contribui para o aumento do efeito das TARVs, exceto efavirenz (sem efeito significativo)
Benzodiazepínicos	Zidovudina	Sem efeito significativo

Nas tabelas 8 e 9 estão listados os efeitos das diferentes subclasses de TARVs sobre os FACs.

Tabela 8. Interações entre FACs e TARV (por classe de antirretrovirais)

TARV (inibidores da protease)	FACs	Efeitos
Atazanavir, ritonavir, lopinavir	Lamotrigina	A TARV reduz o efeito e o tempo de meia-vida de lamotrigina
Lopinavir/ritonavir	Fenitoína, ácido valpróico	A TARV reduz o efeito da fenitoína, sem diferença significativa no ácido valpróico
TARV (inibidores da integrase)	FACs	Efeitos
Raltegravir	Lamotrigina, midazolam	A TARV não gera efeitos significativos sobre ambas as medicações
TARV (inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos da transcriptase reversa)	FACs	Efeitos
Efavirenz	Carbamazepina, ácido valpróico	Reduz a concentração de carbamazepina, mas sem afetar os níveis do metabólito ativo da carbamazepina. Não há alteração significativa do ácido valpróico
Zidovudina	Fenitoína	Não há alteração significativa da fenitoína com a introdução de zidovudina

Nota-se que diversas combinações e interações são possíveis com TARV e FACs, no entanto, nem todas são suficientes para gerar um efeito clínico considerável. Assim, sabe-se que a principal atenção está na coadministração entre as TARVs do tipo inibidoras da protease e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa com FACs da classe indutoras enzimáticas, as quais poderiam gerar um aumento da carga viral caso fossem usadas concomitantemente.^{9,14,15}

Desta forma, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE 2012) realizou algumas recomendações.

Tabela 9. Recomendações sobre manejo de antirretrovirais na presença de FACs

Pacientes que recebem fenitoína podem exigir aumento da dose de lopinavir/ritonavir de aproximadamente 50% para manter as concentrações séricas do lopinavir/ritonavir (nível C)
Pacientes que recebem ácido valpróico podem precisar de redução na dose de zidovudina, a fim de não aumentar as concentrações séricas desse último fármaco (nível C)
A coadministração de ácido valpróico e efavirenz pode não exigir ajuste de dosagem de efavirenz (nível C)
Pacientes que recebem ritonavir/atazanavir podem exigir aumento da dosagem de lamotrigina de aproximadamente 50% para manter as concentrações séricas da lamotrigina inalteradas (nível C)
A coadministração de raltegravir ou atazanavir e lamotrigina pode não demandar ajustes na dosagem de lamotrigina (nível C)
A coadministração de raltegravir e midazolam pode não precisar de ajuste na dosagem de midazolam (nível C)

Anticoncepcionais

A prevalência de mulheres com epilepsia em idade fértil chega a ser de 1,5 milhão nos Estados Unidos, dentre as quais cerca de 24 mil dão à luz todos os anos. Assim, discutir sobre métodos contraceptivos de eficácia e efeitos dos FACs em mulheres com epilepsia é extremamente necessário, seja em relação aos efeitos colaterais, à influência sobre a fertilidade ou durante a gravidez,¹⁶ seja na teratogênese.¹⁷

Muitas gestações entre mulheres com epilepsia acabam sendo não planejadas (pelo menos metade delas), implicando em problemas de teratogênese ou mesmo manifestações cognitivas ou do neurodesenvolvimento de crianças expostas a FACs na gestação.¹⁶ Portanto, saber sobre aconselhamento é essencial aos profissionais de saúde que lidam diretamente com tais pacientes.^{17,18}

Atualmente, os dispositivos intrauterinos representam o método contraceptivo mais confiável e a melhor escolha para mulheres com epilepsia, seja o de cobre, seja o hormonal. Por outro lado, a Organização Mundial da Saúde não recomenda o uso de pílulas contraceptivas orais, anel vaginal, nem adesivo transdérmico enquanto se estiver em uso de FACs indutores enzimáticos, visto que estes induzem o metabolismo dos estrogênios e progestágenos sintéticos. Implantes de progesterona ou medroxiprogesterona injetável podem ser usados concomitantemente aos indutores, com baixo risco de falha (Tabela 10).^{17,18}

Tabela 10. Interações entre FACs e métodos contraceptivos

FACs	Método contraceptivo	Efeitos
Indutores enzimáticos (principais: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato > 200 mg)	Pílulas orais combinadas, anel vaginal, adesivo transdérmico hormonal, implante somente de progesterona	Reduzem efeitos de estrógeno e progesterona (por meio do citocromo P450)
Lamotrigina	Pílulas orais combinadas, anel vaginal	O estrogênio induz a enzima UGT, o que aumenta a glucuronidação e a excreção de lamotrigina (chegando à redução de até 50%)

Referências bibliográficas

1. Maeda K, Hisaka A, Ito K, et al. Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;41:100414.
2. Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, et al. Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents. *Paediatr Drugs.* 2018;20(5):429-53.

3. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - Principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-67.
4. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
5. Patsalos PN. Antiseizure medication interactions. 4. ed. Springer Charm, 2022.
6. Brigo F, Marson A. Approach to the medical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022;28:483-99.
7. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76.
8. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(6):1526-36.
9. Zaccara G, Lattanzi S. A review of pharmacokinetic drug interactions between antimicrobial and antiseizure medications in children. *Epileptic Disord*. 2021;23(2):229-56.
10. Spina E, Pisani F, Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacol Res*. 2016;106:72-86.
11. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, et al. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol*. 2001;12(2):217-9.
12. Roh TH, Moon JH, Park HH, et al. Association between survival and levetiracetam use in glioblastoma patients treated with temozolomide chemoradiotherapy. *Sci Rep*. 2020;10(1):10783.
13. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H, et al. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(12):879-82.
14. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012;53(1):207-14.
15. Navis A, Dallah I, Mabeta C, et al. Evaluating the impact of antiretroviral and antiseizure medication interactions on treatment effectiveness among outpatient clinic attendees with HIV in Zambia. *Epilepsia*. 2020;61(12):2705-11.
16. Mazzone PP, Hogg KM, Weir CJ, et al. Comparison of perinatal outcomes for women with and without epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80(5):484-94.
17. King A, Gerard EE. Contraception, fecundity, and pregnancy in women with epilepsy: an update on recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):161-8.
18. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, et al. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):481-91.

Cuidados no tratamento ambulatorial da epilepsia nas comorbidades sistêmicas - Insuficiências renal e hepática

Carlos André Oshiro

Lécio Figueira Pinto



Introdução

Epilepsia e doenças renal e hepática são entidades clínicas comuns, com múltiplas etiologias subjacentes, podendo se correlacionar de forma direta ou indireta do ponto de vista fisiopatológico. Em âmbito global, estimam-se 50 milhões de pessoas vivendo com epilepsia,¹ 800 milhões de pessoas vivendo com algum grau de doença renal crônica² e 1,5 bilhão de pessoas vivendo com algum grau de doença hepática crônica.³ Não há análises epidemiológicas robustas que tenham comparado a interseção entre esses grupos populacionais, porém, diante de três condições prevalentes, infere-se que invariavelmente ocorrerá associação dessas comorbidades, sem ser possível determinar relação de causalidade.⁴

Diante do surgimento progressivo de alternativas de fármacos anticrises (FACs) e da ocorrência de comorbidades, como disfunções hepática e renal, principais órgãos onde ocorrem metabolização e excreção dos medicamentos, a escolha do tratamento e o ajuste de dose tornam-se tarefas ainda mais árduas, sendo necessário bom entendimento de conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica.⁵

Metabolização hepática dos fármacos anticrises

Os FACs clássicos de primeira geração, como fenitoína, carbamazepina e valproato, sofrem extensa metabolização hepática, enquanto os FACs mais novos de segunda e terceira gerações tendem a ser excretados praticamente sem sofrer metabolização pela via renal (Figura 1).⁶

No fígado, a maioria dos FACs sofre o processo de biotransformação por meio de sistemas enzimáticos, dividido basicamente em duas etapas. Ocorrem reações de fase I, que incluem oxidação, redução e hidroxilação, com destaque para o sistema microssomal de oxidação de função mista P450. As reações de fase II envolvem a etapa de conjugação, com a combinação de substratos endógenos, como ácido glicurônico, feita por uridina glicuronosil transferase (UGT). Por fim, a droga lipofílica é transformada em um metabólito polar mais hidrofílico, que permite sua excreção pela bile ou pelos rins. O metabolismo da maioria dos fármacos, portanto, acaba dependendo do fluxo sanguíneo hepático, da taxa de ligação proteica do medicamento, do grau de captação do fármaco pelo hepatócito, da capacidade funcional do hepatócito com a atividade enzimática e da patência do sistema hepatobiliar.



Adaptada de: Asconapé JJ. Neurol Clin. 2010;28(4):843-52.⁶

Figura 1. Indução enzimática por FACS.

Alguns fármacos não passam por esse processo, incluindo levetiracetam e rufinamida, que sofrem hidrólise, além de gabapentina, pregabalina e vigabatrina, que são excretados inalterados pelos rins.

Ao contrário das doenças renais, não há nenhum marcador específico para estimar a função hepática que possa ser usado como parâmetro para guiar ajustes de doses dos fármacos. A dosagem das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) permite refletir o grau de lesão celular, mas falha em representar precisamente a habilidade de metabolização hepática. De outro modo, escores para classificar a gravidade da doença hepática, como Child-Pugh (que contam com níveis de albumina e bilirrubina, tempo de protrombina e presença ou ausência de ascite e encefalopatia), também não são bons índices para prever a *clearance* hepática de cada medicamento. Além disso, nos casos de cirrose, há evidências que sugerem que as enzimas hepáticas são afetadas de forma diferente, com grande variabilidade entre os pacientes.

Infelizmente, poucos dados estão disponíveis sobre o efeito da cirrose na atividade das isoenzimas CYP3A4, principal grupo envolvido no metabolismo dos FACs.⁷

Excreção renal dos fármacos anticrises e implicações da disfunção renal e tratamentos realizados

Doenças renais podem prolongar o tempo de eliminação do fármaco ou do metabólito ativo, afetar a ligação proteica e a distribuição desta, sendo necessário ajuste na maioria das vezes, com menores doses e maior intervalo entre as tomadas. Vários algoritmos estão disponíveis para estimar a função renal pelo nível sérico de creatinina. Com essa informação, é possível ajustar as doses dos medicamentos administrados para atingir o nível terapêutico desejável. A *clearance* de creatinina (Cl_{Cr}) é dependente tanto da taxa de filtração glomerular quanto da secreção ativa e reabsorção passiva nos túbulos renais. Para a maioria dos fármacos excretados de forma inalterada na urina, a relação entre sua *clearance* e a Cl_{Cr} é linear. Existem três cálculos indiretos da Cl_{Cr} : a equação de Cockcroft-Gault, a equação de *Modification on Diet in Renal Disease* (MDRD) e o método *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CKD-EPI). Para a maioria dos fármacos no mercado, o método de Cockcroft-Gault foi eleito para estimar a função renal e, assim, basear a maioria dos protocolos de ajuste de dose descritos em bula. A equivalência entre MDRD e CKD-EPI com Cockcroft-Gault parece ser razoável, porém é suscetível a erros, principalmente em pessoas mais velhas e com baixo peso.^{8,9}

De forma geral, a redução da dose é recomendada a pacientes com doença renal crônica quando 30% do fármaco ou do metabólito ativo é excretado de forma inalterada na urina.

A etapa de absorção do fármaco via gastrointestinal pode ser alterada de forma direta ou indireta pela função renal. Náuseas e vômitos no contexto de uremia e estados hipervolêmicos levando a edema do trato gastrointestinal geram menos tempo de contato do fármaco com a mucosa intestinal, acarretando menos biodisponibilidade e, por consequência, redução do nível sérico após administração via oral.

Para fármacos, principalmente de uso endovenoso, mas também oral, para realizar a dose de ataque não é necessário ajustes pelas funções renais e hepática, pois isso depende do volume de distribuição.

A propriedade de ligação proteica também é modificada na doença renal crônica. O efeito farmacológico da medicação ocorre apenas quando o fármaco não está ligado a uma proteína plasmática, sendo a albumina o principal carreador. A doença renal crônica muitas vezes apresenta hipoalbuminemia secundária à proteinúria, levando a maior disponibilidade proporcional do fármaco em sua forma livre sérica. Além disso, compostos urêmicos e ácidos orgânicos resultantes da excreção renal reduzida também competem pela ligação proteica e podem levar a menor metabolização pelas enzimas do citocromo P450. Como consequência, aumentam-se o tempo de meia-vida dos fármacos e o risco de intoxicação. A monitorização sérica dos medicamentos deve ser feita com cautela por representar, na maioria das vezes, a concentração plasmática total ou a porção ligada à proteína, e não a fração livre de fármaco, responsável pelos efeitos farmacodinâmicos.

Quando em terapia de substituição renal (TSR), é preciso estar atento aos aspectos físico-químicos moleculares específicos de cada FAC e aos diferentes tipos de modalidade de diálise – a hemodiálise intermitente (IHD), com três a quatro horas de sessões realizadas, três a quatro vezes na semana, a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise contínua (CRRT), priorizada em pacientes hemodinamicamente instáveis.¹⁰ Como preceitos gerais, quanto menor o peso molecular (PM) e maior sua hidrossolubilidade, maior será a taxa de eliminação pela diálise, enquanto quanto maiores sua ligação proteica (LP) e seu volume de distribuição (Vd), menos disponível o fármaco estará para ser dialisável. Em números, a medicação ideal para ser removida pela diálise apresenta $Vd < 1 \text{ L/kg}$, $LP < 80\%$ e $PM < 50.000 \text{ d\AA}ltons$, que são condições atendidas pela maioria dos FACs.¹¹

No entanto, as implicações práticas são complexas. Como exemplo, carbamazepina, valproato e fenitoína são metabolizados pelo fígado e apresentam alta taxa de ligação proteica, sofrendo pouca influência da diálise. No entanto, outros fatores podem ser determinantes, como a uremia, que pode ter seu nível reduzido rapidamente pós-diálise, diminuindo a competição de ligação proteica e aumentando a fração ligada do FAC. Como consequência, há mais chance de escape de crise nesse período, o que justifica o incremento de doses de FAC pós-diálise em alguns casos.

A modalidade de diálise também é outro aspecto a ser considerado com a IHD e a CRRT, sendo mais eficientes na remoção dos FACs e fundamentando doses suplementares. Na DP, não é necessário ajuste diferente das doses, seguindo o recomendado para *clearance* de creatinina $< 15 \text{ mL/min}$.

Insuficiência hepática

Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade direta é um efeito adverso raro dos FACs. Essas medicações frequentemente levam ao aumento assintomático ou transitório de transaminases, que pode ser observado quando chegam até duas a três vezes o limite superior. O aumento da gamaglutamil transferase pode ocorrer em 75% a 95% dos pacientes expostos a indutores hepáticos.

Valproato, fenitoína, carbamazepina e felbamato apresentam hepatotoxicidade bem documentada e devem ser evitados nesses pacientes.¹²

Escolha dos fármacos

Em razão da alta reserva funcional hepática, a disfunção deve ser grave para levar a alterações substanciais na metabolização dos FACs. Nos casos de comprometimento leve ou moderado, ajustes de doses dos FACs são mínimos ou desnecessários. Em sua maioria, os FACs são classificados como fármacos de baixa extração, com menos de 30% de extração no metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Dessa forma, não é necessário correção de dose de ataque, com adaptações nas doses de manutenção.¹²

De preferência, os FACs a serem usados em contexto de insuficiência hepática devem sofrer baixa metabolização enzimática hepática e apresentar baixa taxa de ligação proteica. Levetiracetam, gabapentina e pregabalin são escolhas adequadas nesse contexto por não sofrerem metabolização hepática.

Apesar de cerca de 20% sofrer metabolismo hepático, topiramato não tem influência significativa, sendo uma alternativa. Lacosamida é metabolizada por CYP2C19, mas não apresenta interações com outros fármacos. Tem taxa de ligação proteica de 40% e eliminação renal de 40% do medicamento de forma inalterada, sendo também uma alternativa.

Fenitoína, lamotrigina, carbamazepina e oxcarbazepina podem ser utilizados com monitorização cuidadosa. Ácido valproico (pela hepatotoxicidade), fenobarbital, primidona e benzodiazepínicos (pelo efeito sedativo e risco de toxicidade) devem ser evitados.

A tabela 1 apresenta recomendações para ajuste de dose de FACs no contexto da insuficiência hepática. É importante destacar que há limitações e baixa evidência para muitas das recomendações apresentadas, sendo utilizadas as melhores evidências disponíveis.

Tabela 1. Recomendações do uso de FACs na insuficiência hepática

FACs	Recomendação
Carbamazepina	Pode ser utilizada; monitorização cuidadosa
Fenitoína	Pode ser utilizada; monitorização cuidadosa
Fenobarbital	Deve-se evitar; risco de sedação e toxicidade
Ácido valproico	Deve-se evitar; risco de hepatotoxicidade
Oxcarbazepina	Pode ser utilizada; monitorização cuidadosa
Topiramato	Parte do metabolismo hepático, mas sem influência significativa. Pode ser utilizado
Levetiracetam	Sem metabolismo hepático; recomendado
Lamotrigina	Pode ser utilizada; monitorização cuidadosa
Lacosamida	Dose máxima de 300 mg/d no caso de insuficiência hepática leve a moderada; em casos graves, deve-se considerar riscos vs benefícios, com titulação lenta e monitorização cuidadosa
Gabapentina	Sem metabolismo hepático; recomendada
Pregabalina	Sem metabolismo hepático; recomendada
Benzodiazepínicos	Deve-se evitar; risco de sedação e toxicidade
Primidona	Deve-se evitar; risco de sedação e toxicidade
Perampanel	Iniciar 2 mg, com aumento de 2 mg a cada 2 semanas; dose máxima de 6 mg em insuficiência leve e 4 mg na moderada. Não se recomenda seu uso na insuficiência hepática grave
Rufinamida	Pouco estudada. Não é recomendada na insuficiência hepática grave
Brivaracetam	Deve-se reduzir a dose. Iniciar com 25 mg, de 12/12 h; dose máxima: 150 mg/dia. Crianças de 11 a 50 kg: 0,5 mg/kg, de 12/12 h. Dose máxima: 20 a 50 kg: 3 mg/kg/dia; 11 a 20 kg: 4 mg/kg/dia

Adaptada de: Bansal AD, et al. *Semin Dial.* 2015;28(4):404-12; Asconapé JJ. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:417-32; Diaz A, et al. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(1):99-105; Smetana KS, et al. *J Crit Care.* 2016;36:116-24.^{4,5,10,11}

Tratamento na porfiria e doença de Wilson

Algumas doenças hepáticas que podem evoluir com crises epiléticas demandam seleção ainda mais cuidadosa dos FACs. Entre elas, estão a porfiria aguda intermitente e a doença de Wilson.

Nos grupos de porfirias agudas, ocorre falha na síntese do grupo heme e crises epiléticas podem manifestar-se em 5% dos casos. As crises mais descritas são tônico-clônicas e focais com evolução para tônico-clônicas bilaterais. A seleção do FAC deve ser feita com cuidado, dado que a maioria é porfirrogênica. Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital podem precipitar crises e foram descritas piores clínicas com lamotrigina, ácido valproico, primidona, tiagabina, etossuximida, topiramato e felbamato. Atualmente, o tratamento de primeira linha inclui levetiracetam (que deve ser ponderado com os efeitos psiquiátricos associados à porfiria) e gabapentina. Na fase aguda, benzodiazepínicos também se mostraram como boas opções.^{12,13}

Na doença de Wilson, ocorre acúmulo de cobre nos mais diferentes tecidos por perda de função da proteína transportadora de cobre ATP7B. Entre as manifestações neurológicas, podem manifestar-se crises epiléticas em 5,5% dos pacientes antes da terapia de quelação e em 2,8% após a terapia. Na maior parte dos casos, há bom controle das crises com FACs, mas, em razão da insuficiência hepática associada, são preferíveis o uso de novos FACs e a suplementação de piridoxina durante a terapia com penicilamina.^{12,14}

Escolha do fármaco anticrise na insuficiência renal e transplantes

Escolha dos fármacos

Os FACs mais afetados pela função renal são justamente aqueles que sofrem menos ação da metabolização hepática, portanto são praticamente excretados inalterados pelos rins. Entre eles, destacam-se levetiracetam, gabapentina, pregabalina, topiramato, eslicarbazepina, lacosamida e vigabatrina. A redução da *clearance* renal leva a maior tempo de meia-vida de acúmulo do fármaco e de seus metabólitos ativos. Sem o ajuste apropriado, há mais chance de surgirem efeitos adversos. Em relação aos FACs que sofrem metabolização hepática, é preciso ficar atento aos níveis de uremia e hipoalbuminemia secundários à proteinúria, que podem levar à redução da ligação proteica dos FACs.

Os FACs eliminados por via renal não são contraindicados a pacientes com insuficiência renal. Entretanto, devem ser usados com cautela, com dosagem apropriada e acompanhamento rigoroso dos efeitos adversos. No caso específico da fenitoína (um dos FACs com mais disponibilidade no Brasil para administração endovenosa e alta taxa de ligação proteica [mais de 90%]), ocorre redução da ligação proteica na insuficiência renal, com aumento da fração livre do fármaco. O uso de equações não se mostrou confiável para normalizar a concentração total de fenitoína na presença de insuficiência renal ou hipoalbuminemia. A monitorização com dosagem de fenitoína livre é um melhor parâmetro, porém trata-se de um recurso pouco disponível.

Em relação às terapias de substituição renal, a fenitoína não é dialisável, não sendo necessário ajuste de doses na maioria das vezes. As tabelas 2 e 3 apresentam sugestões para situações de insuficiência renal e terapia de substituição renal, sendo essenciais as adaptações, considerando o perfil farmacocinético e a monitorização contínua dos níveis séricos de cada fármaco. Ressalta-se que não há evidências sólidas para o ajuste de doses de todos os FACs.

Tabela 2. Ajuste de doses recomendadas na insuficiência renal e hemodiálise

FACs	Ligação proteica	Clearance de creatinina (mL/min)			Hemodiálise
		Mais de 60	30 a 60	10 a 30	
Fenitoína	90%	Dose habitual, com excreção renal inferior a 5%, contudo ocorrem alterações farmacocinéticas e aumento da fração livre. Idealmente, MT com dosagem de fração livre ou usar equação de correção.			Sem mudança, mas pode ocorrer em alguns filtros
Fenobarbital	50%	Cautela: reduzir dose; sugerida MT			Removido HD. Fazer dose pós-HD, sugerida MT
Carbamazepina	75%	Sem mudança			Não afetada
Ácido valproico	90%	Sem mudança, contudo ocorrem alterações farmacocinéticas			Não afetado, mas pode ser necessário dose pós-HD
Lamotrigina	50%	Considerar redução da dose em casos mais graves; sugerida MT			Considerar dose pós-HD
Topiramato	15%	Sem mudança	50% de redução da excreção; sugerida redução da dose		Dose pós-HD de 50% DDT
Levetiracetam	Menos de 10%	500 a 1.000 mg, de 12/12 h ou 10 a 20 mg/kg, de 12/12 h	250 a 750 mg, de 12/12 h ou 5 a 15 mg/kg, de 12/12 h	250 a 500 mg, de 12/12 h ou 5 a 10 mg/kg, de 12/12 h	500 a 1.000 mg/d Dose de ataque sugerida: 750 mg Dose pós-HD de 250 a 500 mg (50% DDT) Crianças: 10 a 20 mg/kg, uma vez ao dia

FACs	Ligação proteica	Clearance de creatinina (mL/min)			Hemodiálise
		Mais de 60	30 a 60	10 a 30	
Oxcarbazepina	40%	Sem mudança	Sem mudança	Iniciar com 300 mg/d e titular com cautela	Não afetado, observar
Gabapentina	0%	DDT máxima: 1.200 mg/d divididos em três doses	DDT máxima: 600 mg/d divididos em duas doses	DDT máxima: 300 mg/d Se Cl < 15, utilizar 300 mg em dias alternados	Dose pós- HD: 200 a 300 mg (100% a 200% de DDT)
Vigabatrina	0%	25% de redução	50% de redução	75% de redução	Remove até 60% da dose pós-HD: 50% de DDT
Rufinamida	44%	Sem mudança			Dose pós-HD: 20-30% DDT
Lacosamida	< 15%	Sem mudança	Sem mudança	Dose máxima de 300 mg/d	Dose pós-HD de 50% DDT
Perampanel	95%	Sem mudança de dose; até 12 mg/d, recomenda-se titulação mais lenta		Não recomendado em bula	Não recomendado em bula
Brivaracetam	<18%	Sem mudança			Não recomendado em bula
Clobazam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado
Clonazepam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado
Etossuximida	0%	Sem mudança		Pode ser necessário ajuste	Remove 50% Necessário repor pós-HD
Pregabalina	0%	Até 600 mg/d	Até 300 mg/d	Até 150 mg/d 75 mg/d quando < 15	Dose pós- HD: 100-200% DDT
Primidona	Até 20%	Cautela: reduzir dose			Removido HD. Fazer dose pós-HD (30%?), sugerida MT

HD: hemodiálise; DDT: dose diária total; MT: monitorização terapêutica.

Adaptada de: Bansal AD, et al. Semin Dial. 2015;28(4):404-12; Asconapé JJ. Handb Clin Neurol. 2014;119:417-32; Diaz A, et al. Expert Rev Neurother. 2012;12(1):99-105; Smetana KS, et al. J Crit Care. 2016;36:116-24.^{4,5,10,11}

Tabela 3. Recomendações para pacientes submetidos à terapia de substituição renal contínua

FACs	Recomendação
Carbamazepina	Usar dose habitual; recomendada MT
Fenitoína	Sem ajuste de dose, pouco removida; atenção ao nível de albumina (fração ligada), principalmente em doentes graves, pois pode haver remoção nesse contexto; recomendada MT
Fenobarbital	Possivelmente removido; recomendada MT
Ácido valproico	Sem ajuste de dose, pouco removido; atenção ao nível de albumina (fração ligada); recomendada MT
Topiramato	Reduzir 50% da dose; possivelmente removido
Levetiracetam	Removido, dose usual (sugerida 1 g, de 12/12 h); recomendada MT se disponível
Lamotrigina	Não removida ou baixo impacto (20%)
Lacosamida	Removida; dose usual recomendada
Gabapentina	Removida por todos os procedimentos
Pregabalina	Removida por todos os procedimentos
Perampanel	Não é removido
Rufinamida	Não é removida

Adaptada de: Bansal AD, et al. Semin Dial. 2015;28(4):404-12; Asconapé JJ. Handb Clin Neurol. 2014;119:417-32; Diaz A, et al. Expert Rev Neurother. 2012;12(1):99-105; Smetana KS, et al. J Crit Care. 2016;36:116-24.^{4,5,10,11}

Nefrototoxicidade e mudança na excreção de outros fármacos

O potencial nefrotóxico dos FACs é baixo, com taxas inferiores a 0,1%. O mecanismo preciso de nefrototoxicidade é desconhecido, com a possível hipótese de ser associado a reações de hipersensibilidade idiossincráticas. A reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é associada a carbamazepina, fenitoína, primidona e fenobarbital e evolução com disfunção renal é menos descrita.

Outros casos de nefrototoxicidade não associada à hipersensibilidade foram reportados para carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam e lorazepam.

Em relação à incidência de nefrolitíase, os FACs associados são topiramato, acetazolamida e zonisamida. Isso acontece em razão da inibição de anidrase carbônica nos túbulos proximais.¹⁵

Há risco de interação entre FACs e outros medicamentos, causando alteração da *clearance* renal de outros fármacos ou piora da nefrotoxicidade:

- **Topiramato:** aumenta o nível sérico de lítio por redução da *clearance* renal de lítio.^{16,17}
- **Levetiracetam:** pode aumentar o nível sérico de metotrexato, por redução da eliminação renal.^{18,19} Contudo, séries de casos não mostraram associação significativa.²⁰
- **Lamotrigina:** inibe o transportador renal de cátions orgânicos, reduzindo a secreção tubular renal de substratos, como metformina.¹⁵
- **Carbamazepina:** coadministração com diuréticos eleva o risco de hiponatremia.¹⁵

O uso de imunossupressores (ciclosporina, prednisona, tacrolimo etc.) após transplante renal pode favorecer a ocorrência de doenças neurológicas associadas a crises epiléticas (linfoma cerebral, PRES, meningites bacterianas, fúngicas e por micobactérias). Também se deve verificar interações entre FACs e imunossupressores, com ajuste de dose dos últimos quando em uso de indutores.

Crises epiléticas e epilepsia nas doenças renais

A disfunção renal pode levar ao acúmulo de toxinas urêmicas, que são conhecidas causas de complicações neurológicas, como encefalopatia, mioclonias metabólicas e crises epiléticas. As crises epiléticas podem se apresentar nas mais diversas semiologias (mioclônicas, focais perceptivas e disperceptivas, ausência e tônico-clônicas generalizadas). Não há um composto orgânico urêmico em específico nem uma concentração precisa limítrofe para definir como causa do quadro neurológico. Metabólitos de creatinina (compostos de guanidina), por meio de seus efeitos no influxo de cálcio na membrana neuronal, apresentam efeitos pró-estimatórios com inibição de receptores GABA e estímulo de receptores NMDA, podendo propiciar disfunção neuronal e crises epiléticas.

Segundo o contexto de doença renal crônica, a incidência de distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia, hipernatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia) e de ácido-base também é comum e pode precipitar crises epiléticas. Ademais, a associação de doença renal com descontrole pressórico e uso de imunossupressores favorece o surgimento da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), que, além de letargia, cefaleia e distúrbios visuais, cursa com crises epiléticas em 60% a 75% dos pacientes.²¹

A hemodiálise tem potencial de deflagrar crises epiléticas por meio de mecanismos de desbalanço osmótico através da *clearance* rápida de moléculas médias do sangue. Na DP, o principal mecanismo gerador de crises epiléticas ocorre mediante troca rápida de glicose, podendo levar a coma hiperosmolar não cetótico.⁹

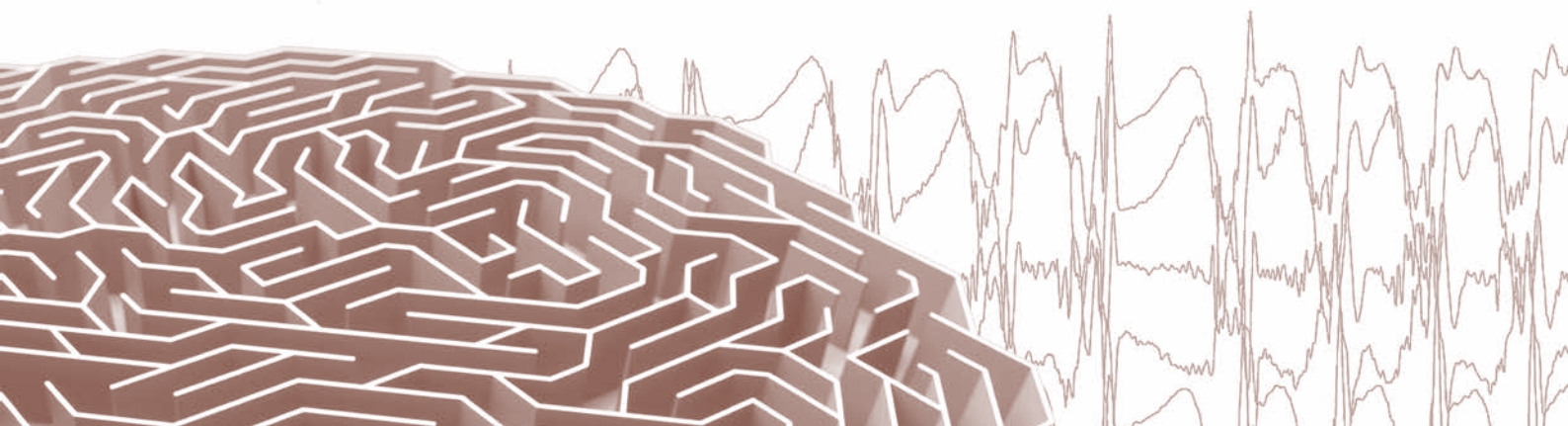
Referências bibliográficas

1. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357-75.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):7-11.
3. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(5):365-70.
4. Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. *Semin Dial.* 2015;28(4):404-12.
5. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:417-32.
6. Asconapé JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. *Neurol Clin.* 2010;28(4):843-52.
7. Johnson TN, Boussery K, Rowland-Yeo K, et al. A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(3):189-206.
8. Park EJ, Wu K, Mi Z, et al. A systematic comparison of Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother.* 2012;46(9):1174-87.
9. Lacerda GCBD. Treating seizures in renal and hepatic failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008;14(suppl. 2):46-50.
10. Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(1):99-105.
11. Smetana KS, Cook AM, Bastin MLT, et al. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2016;36:116-24.
12. Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease. *Pediatr Neurol.* 2017;77:23-36.
13. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, et al. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia.* 1996;37(3):230-5.
14. Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, et al. Spectrum of epilepsy in Wilson's disease with electroencephalographic, MR imaging and pathological correlates. *J Neurol Sci.* 2010;291(1-2):44-51.
15. Mahmoud SH, Zhou XY, Ahmed SN. Managing the patient with epilepsy and renal impairment. *Seizure.* 2020;76:143-52.
16. Abraham G, Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(5):565-7.
17. Khan AH, Shah SQ. Topiramate-induced lithium toxicity. *Cureus.* 9(10):e1804.
18. Parentelli AS, Phulpin-Weibel A, Mansuy L, et al. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam in a child treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):340-1.
19. Bain E, Birhiray RE, Reeves DJ. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination. *Ann Pharmacother.* 2014;48(2):292-6.
20. Reeves D, DiDominick S, Finn S, et al. Methotrexate elimination when coadministered with levetiracetam. *Ann Pharmacother.* 2016;50(12):1016-22.
21. Hocker SE. Renal disease and neurology. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017;23(3, Neurology of Systemic Disease):722-43.

Comorbidades psiquiátricas em epilepsia: como manejar?

Bruno Soleman Maritan

Gerardo Maria de Araújo Filho



Aspectos epidemiológicos e relevância clínica

Acredita-se que, em média, uma em cada três pessoas com epilepsia apresenta pelo menos uma comorbidade psiquiátrica,¹ o que se constitui em um risco maior do que na população geral. Isso também ocorre no sentido contrário: pacientes com quadros psiquiátricos primários, como transtornos de humor, transtornos ansiosos, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e transtornos psicóticos, também apresentam mais risco de desenvolver epilepsia.² A co-ocorrência dessas condições se apresenta como um desafio para a prática clínica.

Entre os motivos, parece haver mecanismos neurobiológicos compartilhados. No caso da depressão, por exemplo, regiões neuroanatômicas sobrepostas estão afetadas em ambos os quadros, como a região temporal, o córtex pré-frontal inferior e o córtex orbitofrontal, além de alterações de função e expressão de neurotransmissores.³ Isso se repete em outros quadros psiquiátricos.

Além disso, ainda se deve levar em conta os efeitos colaterais do tratamento com anticonvulsivantes, impactos do estigma causados pela condição que leva a menos autoestima, isolamento social e limitações, como não poder dirigir, operar máquinas, entre outras tarefas.

Os quadros psiquiátricos podem levar os pacientes a descontinuar o tratamento com fármacos anticrises (FACs),⁴ além de aumentar o risco de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tornando necessário um olhar mais cuidadoso para cada medicação a ser adicionada na prescrição desses pacientes. Há também um risco quatro vezes maior de resistência aos FACs.¹

Principais comorbidades

Apesar de certa variação na prevalência dos transtornos de acordo com o método, a fonte, o local etc., pode-se encontrar metanálises mostrando, por exemplo, para depressão, um risco de 2,7 quando comparado com o da população geral e prevalência de depressão ativa nos últimos 12 meses de 23,1%.³ Quanto aos transtornos de ansiedade, uma metanálise indicou prevalência de 20,2%. A prevalência agrupada de transtornos de ansiedade com base em estudos que utilizaram avaliação clínica foi de 8,1%, comparada com 27,3% quando os estudos utilizaram entrevista clínica estruturada,⁵ mostrando também a necessidade de um olhar mais atento dos clínicos e a necessidade de, talvez, utilizar instrumentos validados para auxiliar o diagnóstico. Na tabela 1, estão destacadas as principais prevalências das comorbidades psiquiátricas.

Tabela 1. Comorbidades psiquiátricas, prevalência e risco

Comorbidades	Prevalência
Depressão	23,1% (ativa e não ao longo da vida)
Transtornos ansiosos	20,2-27,3%
Psicoses primárias	7%
Psicoses da epilepsia	5,6%
Transtorno bipolar	4,5%
TDAH	2,7 a 4 vezes mais que a da população geral
CNEP (crise não epiléptica psicogênica)	5-10% (amb) e 20-40% (internados)
Suicídio	Risco 5 vezes maior

Em relação à psicose, pode-se dividi-la em dois grupos: psicoses da epilepsia e transtornos psicóticos primários. Psicoses da epilepsia se referem a um grupo de quadros com características próprias que se diferenciam dos transtornos psicóticos primários e que normalmente guardam relação temporal com a ocorrência de crises epiléticas.⁶ Esse grupo pode ser dividido em psicose ictal (sintomas psicóticos são a expressão clínica da crise epilética), pós-ictal (início até 120 horas após a crise) e interictal (episódios psicóticos ocorrem independentemente da crise). Além disso, pode-se citar psicose alternativa, também conhecida como normalização forçada, que ocorre após um paciente, geralmente com quadro resistente ao tratamento, zerar totalmente a ocorrência de crises, normalizar o eletroencefalograma e passar a apresentar sintomas psicóticos.

A psicose interictal tende a ser difícil de distinguir da psicose primária. Em alguns casos, porém, pode apresentar ausência de sintomas negativos, melhor condição pré-mórbida e menos deterioração da personalidade, geralmente apresentando menos gravidade e melhor resposta ao tratamento. A prevalência anual é estimada entre 0,3% e 0,4% em pacientes com epilepsia.⁶

A psicose pós-ictal pode ocorrer em até 7% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT), podendo resultar em suicidalidade e violência interpessoal.⁷ Possui como fatores de risco: focos de crises independentes bilaterais e história pessoal ou familiar de transtornos psiquiátricos. Pode-se usar os critérios de diagnóstico de Logsdail e Toone para o diagnóstico: **1.** Início de confusão ou sintomas psicóticos dentro de uma semana do retorno para um estado mental aparentemente normal após uma convulsão (e/ou conjunto de convulsões);

2. Duração de um dia a três meses; **3.** Estado mental caracterizado por (a) turvação da consciência, desorientação ou delírio; (b) delírios ou alucinações, com consciência clara; ou (c) uma mistura de (a) e (b); **4.** Nenhuma evidência de fatores que possam ter contribuído para o estado mental anormal, como intoxicação por anticonvulsivantes, história prévia de psicose interictal, evidência de *status epilepticus* confirmado por eletroencefalograma (EEG), além de história recente de traumatismo cranioencefálico ou intoxicação por álcool/drogas.⁶

Uma metanálise verificou prevalência agrupada total de 5,6% de psicose em pacientes com epilepsia, mas, quando excluída psicose pós-ictal, esse valor passou para 5,4%. Dentro dessa metanálise, três estudos avaliavam crianças e adolescentes e a prevalência encontrada também foi de 5,4%.⁸

A psicose também pode ser uma complicação da cirurgia para epilepsia, sendo chamado psicose de novo, podendo ocorrer em 3% a 10% dos pacientes com ressecção do lobo temporal anterior.⁶ Nesses casos, os episódios mimetizam quadros esquizofreniformes, maneiformes ou se apresentam como psicose pós-ictal.

Em relação à esquizofrenia, estima-se prevalência de 7% em pessoas com epilepsia.⁹ É difícil diferenciar o quadro primário das psicoses da epilepsia, principalmente da psicose interictal. É mais fácil essa separação quando o quadro psicótico iniciou antes das crises. Fenomenologicamente, a esquizofrenia costuma apresentar tantos sintomas positivos (delírios, alucinações) como negativos (afeto embotado, anedonia), enquanto a psicose interictal tende a apresentar mais sintomas positivos, preservando características da personalidade do paciente, além das características citadas anteriormente de melhor funcionamento pré-mórbido, menos disfunção executiva etc.¹⁰ A tabela 2 detalha as diferentes psicoses.

Tabela 2. Principais psicoses

Psicose primária (esquizofrenia)	Maior prejuízo funcional, sintomas negativos, pior funcionamento pré-mórbido
Psicose ictal	Sintomas psicóticos durante a crise; o objetivo é controlar as crises
Psicose pós-ictal	Sintomas psicóticos até 72 h da crise; o objetivo é controlar as crises
Psicose interictal	Mais parecida com psicose primária, difícil de distinguir, curso crônico, menos prejuízo e sintomas negativos que na esquizofrenia
Psicose alternativa	Sintomas psicóticos ocorrem após normalização do EEG por uso de FACs
Psicose de novo	Sintomas psicóticos ocorrem após realização de cirurgia para controle das crises

Quanto ao transtorno bipolar, conforme metanálise, a prevalência encontrada foi de 4,5% para transtorno bipolar e de 12,3% para sintomas bipolares,¹¹ sendo a prevalência na população geral de aproximadamente 1%.¹²

Um estudo de coorte analisou 607 crianças com transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e mostrou que 2,3% tinham histórico de epilepsia; o esperado na população geral para a faixa de idade estudada era de 0,5%.¹³ Enquanto estudos populacionais mostram prevalência de 2,7 a 4 vezes mais TDAH em pacientes com epilepsia,¹⁴ sendo a na população geral de 4,4%, outros estudos mostram prevalência de TDAH em pacientes com epilepsia chegando até 70%.¹⁵ Tudo isso levou a International League Against Epilepsy (ILAE) a recomendar o rastreamento do TDAH em todas as crianças com epilepsia a partir dos 6 anos de idade ou no momento do diagnóstico se tiverem mais de 6 anos. A criança deverá ser reavaliada anualmente e após qualquer alteração do quadro clínico. A triagem não deve ser realizada dentro de 48 horas após uma convulsão associada a um estado pós-ictal.¹⁶

Crises não epiléticas psicogênicas (CNEPs) consistem em alterações paroxísticas da capacidade responsiva, movimentos ou comportamentos, que, de forma superficial, se assemelham a crises epiléticas, mas sem substrato neurológico, não estando associadas a alterações eletrofisiológicas.¹⁷ Trata-se de um quadro com características de um transtorno com componentes dissociativos, somatoformes e conversivos, em que o paciente apresenta os sintomas de forma involuntária. É importante destacar a característica involuntária dessa condição, tendo em vista que pode ser confundida com simulação e gerar reações negativas na equipe assistente.

Crises não epiléticas psicogênicas são relativamente comuns: 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e 20% a 40% dos pacientes internados em unidades de monitoramento de epilepsia apresentam CNEPs.¹⁸

É importante ressaltar que se trata de um diagnóstico de exclusão e muitas vezes necessita de monitorização prolongada por meio de videoeletroencefalograma (VEEG) para que ocorra diferenciação entre crises epiléticas e crises psicogênicas, principalmente nos quadros em que ambas as condições estão presentes.

Quanto à suicidalidade, o principal fator de risco para suicídio consumado, mesmo em pacientes com epilepsia, é a presença de tentativas prévias de suicídio.¹⁹ Epilepsia aparece como uma das principais comorbidades que levam ao suicídio, aumentando o risco em cerca de cinco vezes quando comparado com o da população geral, mais até do que transtornos de ansiedade e uso de álcool.¹⁹ A presença de CNEP, quando associada com epilepsia ou isoladamente, aumenta em 152% e 93%, respectivamente, as chances de hospitalização por tentativas de suicídio, quando comparada à de pacientes que tenham apenas epilepsia.²⁰ Entre os fatores de risco específicos da epilepsia, pode-se citar ELT, pacientes com altas frequências de crises, uso de vários FACS²¹ e de levetiracetam.²²

Como identificar na prática?

A alta prevalência das comorbidades psiquiátricas na epilepsia deve ser lembrada para que os clínicos assistentes se mantenham atentos a esses quadros. Alguns fatores devem ser sempre considerados, como comorbidades psiquiátricas sendo mais comuns na ELT do que nas síndromes generalizadas.¹ Apesar dessa informação, há tendência ao subdiagnóstico e ao subtratamento. São levantadas como possíveis barreiras nesse sentido: falta de treinamento a respeito dos aspectos psiquiátricos dos quadros neurológicos, falta de conhecimento no tratamento das condições psiquiátricas e no manejo das medicações, concepções errôneas acerca de como as medicações psiquiátricas afetarão o limiar convulsivo etc.¹

Dentre as ferramentas que podem ser utilizadas na população geral para rastrear de maneira custo-efetiva, pode-se citar o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM), além do uso de escalas específicas para cada transtorno. Para depressão, por exemplo, pode-se citar o uso do Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E),²³ além de outras escalas, como o Questionário sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9). O mesmo pode ser feito para as outras comorbidades. É importante ressaltar que, quando necessário e houver dúvida, o trabalho multidisciplinar é essencial.

Para o TDAH, podem ser utilizadas escalas como o Estudo de Tratamento Multimodal para TDAH (MTA, do inglês *Multimodal Treatment Study*), versão de Swanson, Nolan e Pelham, versão IV (SNAP-IV), ou a *Adult Self-Report Scale* (ASRS-18).

Orientações para o tratamento das comorbidades psiquiátricas

Transtorno depressivo maior e transtornos ansiosos

De forma geral, há poucos estudos avaliando especificamente o tratamento das comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia.²⁴ Dessa forma, o melhor caminho talvez seja utilizar as recomendações para a população geral (recomendação dada inclusive pela ILAE, mas com a ressalva de que se realizem cada vez mais estudos avaliando a eficácia e a segurança especificamente para a epilepsia),²⁵ mas atentando-se a características específicas, como medicamentos que afetam o limiar convulsivo dos pacientes e a maneira como os FACs também podem levar a sintomas psiquiátricos.¹

É importante ressaltar que casos leves e até alguns casos moderados de depressão e ansiedade fazem parte da prática do médico generalista, cabendo muitas vezes ao psiquiatra o manejo de casos mais graves ou com baixa resposta ao tratamento.

Quando leves, quadros de depressão e transtornos ansiosos podem ser tratados apenas com psicoterapia. Casos moderados e graves ou os que não responderam ao tratamento psicoterápico isolado necessitarão da combinação de fármacos com intervenção psicoterápica. Nesses casos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), como sertralina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina etc., mostraram-se seguros e efetivos para o tratamento em pacientes com epilepsia.²⁶ Os ISRSs figuram nos *guidelines* psiquiátricos como primeira linha no tratamento para quadros depressivos e ansiosos.^{27,28}

Certos FACS, como carbamazepina, fenitoína e barbitúricos, são indutores das enzimas do citocromo P450, fazendo-as trabalhar mais e metabolizar determinados fármacos, reduzindo suas concentrações. Esses indutores tendem a reduzir os níveis de ISRSs em cerca de 25%.²⁹ Em relação à bupropiona, a carbamazepina pode reduzir seus níveis em 90%.³⁰ No sentido contrário, fluoxetina e fluvoxamina, indutoras da CYP2C9, podem afetar os níveis de fenitoína e, em menor proporção, os de ácido valproico.²⁹

Em relação ao limiar convulsivo, a maioria dos antidepressivos pode ser considerada segura quando utilizada nas faixas terapêuticas, apresentando mais riscos apenas quando em faixas tóxicas. Exceções a isso incluem a bupropiona e a clomipramina, com um risco que varia de 0,5% a 4,8% e 1% a 12,2%, de maneira dose-dependente.³¹

Os principais efeitos colaterais envolvendo os ISRSs incluem cefaleia e sintomas gastrintestinais, como náuseas e diarreia, podendo ocorrer também insônia, agitação, sonolência, tontura, alterações da libido e, mais raramente, hiponatremia relacionada à síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.²⁸ Os antidepressivos chamados de duais, por seu efeito na recaptção de serotonina e noradrenalina, também podem afetar os valores pressóricos, principalmente em doses altas. Antidepressivos tricíclicos tendem a ser pouco toleráveis em doses altas, podendo causar sedação, ganho de peso, hipotensão ortostática, sonolência intensa e mais uma gama enorme de efeitos colaterais.²⁸

Psicoses

Quanto ao uso de antipsicóticos na epilepsia, as evidências também são pequenas, devendo-se considerar aspectos como a tolerabilidade, o risco de sintomas extrapiramidais e o aumento no risco cardiovascular. Há

algumas recomendações para risperidona, olanzapina e quetiapina como primeira linha de tratamento para o primeiro episódio psicótico.²⁹ Quadros psicóticos específicos da epilepsia têm uma carência ainda maior de estudos. A psicose pós-ictal se beneficia do controle das crises, podendo necessitar de antipsicóticos para também manejar o quadro. A psicose interictal tende a adotar o mesmo tratamento das psicoses primárias.³⁰

Em relação às interações medicamentosas, os FACs com efeito indutor das CYPs tendem a reduzir os níveis dos antipsicóticos de segunda geração. Esse efeito é maior com a carbamazepina, que reduz os níveis de aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, paliperidona, ziprasidona e, principalmente, de quetiapina, que pode permanecer com níveis indetectáveis mesmo com doses de 700 mg em pacientes utilizando carbamazepina. Os demais FACs parecem não interferir significativamente nos níveis plasmáticos dos antipsicóticos.²⁹

Em relação à farmacocinética, antipsicóticos parecem não afetar as concentrações dos FACs de forma significativa. No aspecto farmacodinâmico, devem ser levadas em conta questões como aumento de efeito sedativo, principalmente com as “pinas” (olanzapina, clozapina, quetiapina), e FACs sedativos, como os de primeira geração, além de ganho de peso em combinações que envolvam as “pinas”, especialmente olanzapina.²⁹

Apesar de haver um efeito pró-convulsivante com os antipsicóticos, os de segunda geração tendem a ser mais seguros e apresentar baixo risco. Todavia, de todos os antipsicóticos, o que mais marcadamente afeta o limiar convulsivo é a clozapina. A prevalência de crises com clozapina chega a 4,4% em doses acima de 600 mg e é dose-dependente. Além disso, pode levar a anormalidades no EEG. O antipsicótico de primeira geração clorpromazina também parece apresentar mais risco em comparação a outros antipsicóticos, mas isso parece ser um problema principalmente em doses altas (geralmente mais de 1.000 mg), as quais dificilmente são utilizadas na prática atual.²⁹

Os principais efeitos colaterais dos antipsicóticos incluem sedação, sonolência, tontura, além de ganho de peso e alterações metabólicas, principalmente com antipsicóticos de segunda geração.³²

Transtorno bipolar

Em geral, o tratamento do transtorno bipolar utiliza combinações entre FACs com papel de estabilizadores de humor e antipsicóticos de segunda geração.³³ Dessa forma, optar por utilizar um anticonvulsivante como estabilizador de humor e para o tratamento da epilepsia pode ter benefício em reduzir a polifarmácia. O uso de antipsicóticos combinados com FACs foi abordado anteriormente. Quanto ao lítio, a literatura mostra que pode haver um efeito pró-convulsivante, com evidências mais claras para doses tóxicas.

Essa associação não é clara quando o lítio é utilizado dentro de sua faixa terapêutica, carecendo de estudos que demonstrem total segurança para essa faixa.³⁴ O lítio figura como um tratamento de primeira linha para todas as fases do transtorno bipolar, inclusive manutenção,³³ e aparenta ter também efeito neuroprotetor, reduzindo a progressão para demência, haja vista que há mais risco de surgimento, especialmente da demência de Alzheimer em pacientes com transtorno bipolar.³⁵

Como efeitos colaterais mais comuns, o lítio pode apresentar poliúria com polidipsia (efeito colateral mais comum, atingindo faixas de 70% de prevalência), náuseas, diarreia, tremores, ganho de peso, exacerbação de acne, nefropatia e alterações da tireoide.³⁶ É necessária a monitorização de seus níveis séricos para evitar a ocorrência de intoxicação.

Quanto aos efeitos colaterais dos FACs, em relação aos efeitos neuropsiquiátricos, aqueles com prevalência de mais de 1% incluem barbitúricos: depressão – crianças e indivíduos com transtorno intelectual do neurodesenvolvimento podem apresentar agitação, irritabilidade e agressividade; benzodiazepínicos: crianças, idosos e indivíduos com transtorno intelectual do neurodesenvolvimento podem apresentar agitação, irritabilidade e agressividade (efeito paradoxal); levetiracetam: irritabilidade, agressividade, ansiedade, depressão e psicose; fenitoína: psicose; vigabatrina: psicose e depressão – crianças e indivíduos com transtorno intelectual do neurodesenvolvimento podem apresentar agitação, irritabilidade e agressividade.¹

Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade

Em relação ao TDAH, há evidências robustas de que o uso de ácido valproico pode exacerbar problemas atencionais em crianças com TDAH. Quanto à utilização de fármacos, a maioria dos estudos é pequena e limitada. Alguns estudos mostram exacerbação de crises com metilfenidato, enquanto outros mostram segurança. Atomoxetina também tem estudos mostrando prevalência aumentada de crises, com 7% em alguns estudos.¹⁶

Quando se avaliam pacientes com epilepsia em tratamento para TDAH, a maior parte das evidências (que ainda assim é esparsa) envolve metilfenidato. De forma significativa, estudos mostram melhora de 65% a 83% nos sintomas de TDAH em pacientes com epilepsia comórbida. Em relação às anfetaminas e à atomoxetina, há poucos estudos, tanto em relação à efetividade quanto em relação à tolerabilidade, em pacientes com epilepsia.¹⁶

Os principais efeitos colaterais das medicações para TDAH incluem perda de apetite, náuseas, alterações de sono e de humor (labilidade e irritabilidade principalmente), epigastralgia e cefaleia.³⁷

Crises não epilépticas psicogênicas

Crises não epilépticas psicogênicas (CNEPs) envolvem diversas questões e formas que afetam o paciente, como o estigma, a dificuldade no diagnóstico, o acesso aos serviços que disponham de neurologistas com *expertise* para o diagnóstico ou que disponham de VEEG.

O passo principal em relação a CNEP é estabelecer o diagnóstico com a maior segurança possível. O padrão-ouro é a utilização de VEEG, todavia, pela reduzida disponibilidade desse recurso, a ILAE sugere que é possível utilizar uma combinação de história, semiologia do evento testemunhado, EEGs ictais e interictais de rotina normais e falta de prolactina elevada dentro de 30 minutos após uma crise tônico-clônica.³⁸

Após a realização do diagnóstico, o passo seguinte é de suma importância: a comunicação. Sugere-se que seja realizada preferencialmente por equipe multidisciplinar, envolvendo o neurologista e profissionais da saúde mental. O objetivo é buscar reduzir o estigma para o paciente. Além de explicar o quadro e seus aspectos, sugere-se abordar tópicos como os pontos positivos de não se ter epilepsia, efeitos colaterais dos FACs e limitações, ressaltar o caráter involuntário e validar o fato de saber que não se trata de simulação do paciente.³⁸

O tratamento é feito com ênfase na psicoterapia, tendo a terapia cognitivo-comportamental (TCC) mais evidência, principalmente em adultos.³⁹ Quanto à parte farmacológica, não há tratamento medicamentoso específico para CNEP, devendo essa medida ser usada para tratar comorbidades como depressão, ansiedade etc.³⁹

Papel da psicoterapia e sua importância

A qualidade de vida dos pacientes com epilepsia pode ser afetada por diversos fatores, como a presença de crises, efeitos colaterais dos FACs, sintomas neuropsiquiátricos e comorbidades associadas e dificuldades psicossociais, que serão abordados, de maneira mais profunda, no capítulo 13, mas que podem incluir desemprego, não poder dirigir etc.

Diante de tamanho impacto, há grande interesse em buscar os melhores métodos e estratégias de suporte para os pacientes com epilepsia. Diante disso, a ILAE lançou uma série de recomendações focadas nesses aspectos.⁴⁰

Rastreo psicológico

Em relação ao rastreo psicológico, a ILAE recomenda que deve incluir, no mínimo, uma questão clínica relativa à saúde mental e qualidade de vida. A triagem é incentivada no diagnóstico de epilepsia, antes e após o início ou troca dos FACs, e em intervalos de tempo de rotina (por exemplo, anualmente). Utilizar múltiplos informantes é importante para obter informações de fontes variadas, tanto para crianças quanto para adultos. O funcionamento psicológico deve ser avaliado antes do início do FAC e durante o tratamento. Os efeitos colaterais das medicações e seus impactos devem ser monitorados ao longo do tratamento. Caso seja(m) identificado(m) algum problema ou sintomas significativos, os profissionais deverão encaminhar o paciente para uma avaliação formal em saúde mental, para decidir o melhor tratamento.⁴⁰

Psicoeducação para pacientes, cuidadores e familiares

Intervenções psicoeducativas se referem a disponibilizar conhecimento e educação sobre convulsões, tratamentos, comorbidades e desafios de estilo de vida para pacientes, cuidadores e familiares. A maioria das intervenções psicológicas envolve um aspecto de educação.⁴⁰ O diagnóstico de epilepsia pode assustar os indivíduos e/ou famílias. Recomenda-se acompanhamento do diagnóstico inicial para fornecer detalhes específicos sobre a psicoeducação para os sintomas, características e necessidades. A psicoeducação pode ser fornecida individualmente ou em grupo.⁴⁰

Intervenções psicológicas específicas

Essas intervenções têm como objetivo melhorar os mecanismos de enfrentamento e aceitação da epilepsia e seu tratamento, além de fornecer suporte para comorbidades psiquiátricas, principalmente ansiedade e depressão. Entre as abordagens com mais evidências nesse aspecto se encontram a TCC, outras terapias de base comportamental, terapia de aceitação e compromisso e entrevista motivacional.⁴⁰

A depressão deve ser avaliada nos cuidados de rotina da epilepsia após o diagnóstico, independentemente da capacidade de resposta aos medicamentos. Intervenções psicológicas para depressão podem ser fornecidas individualmente ou em formato de grupo, além de intervenções baseadas em desenvolvimento de competências (por exemplo, resolução de problemas, treino de habilidades sociais etc.).⁴⁰

A ansiedade também deve ser avaliada frequentemente, já que podem estar relacionados fatores como medo de futuras convulsões, de nunca cessarem as crises e medo de complicações relacionadas à epilepsia, além de preocupações psicossociais complexas, como o estigma percebido e a percepção de autoeficácia que pode estar afetada. O mais alto nível de evidência refere-se à implementação de exercícios de atenção plena (*mindfulness*), que podem facilitar o processo de conscientização, experiência e, finalmente, aceitação de sentimentos de ansiedade.⁴⁰

Autogerenciamento, engajamento familiar e aderência ao tratamento

O autogerenciamento é definido como a interação de comportamentos de saúde e processos relacionados que pacientes e familiares envolvem para cuidar de uma condição crônica.⁴¹ As taxas de não aderência ao tratamento das medicações para epilepsia podem chegar a 50%.⁴² Dessa forma, intervenções psicológicas que auxiliem mais adesão ao tratamento, capacidade de autogerenciamento e engajamento da família ao tratamento podem colaborar para a melhora da qualidade de vida do paciente de forma geral. Esses tópicos devem ser abordados em uma conversa aberta, com uma postura não julgadora, procurando soluções de problemas para as possíveis barreiras encontradas. Entre as principais intervenções estão as cognitivo-comportamentais, a entrevista motivacional e a terapia familiar.⁴⁰

Problemas sociais e estigma

É necessário perguntar a forma como os indivíduos com epilepsia se sentem afetados por seus problemas interpessoais e sociais, incluindo problemas que afetam seu local de trabalho, escola ou vida privada. Devem ser incorporados ao tratamento componentes que abordem fatores internos que contribuam para problemas sociais e familiares e estigma, como habilidades sociais e de comunicação (por exemplo, treinamento de afirmação, treinamento de comunicação relacionada à epilepsia), ativação social (por exemplo, integração comunitária, identificação de apoio social) e habilidades parentais.⁴⁰

Quando devo encaminhar ao psiquiatra?

As principais indicações de encaminhamento do paciente para o psiquiatra devem incluir fatores como dúvida diagnóstica, gravidade, ausência ou baixa resposta ao tratamento da comorbidade, não familiaridade com o tratamento da comorbidade pelo clínico etc.

Situações de risco

Entre as principais situações de risco envolvendo comorbidades psiquiátricas, pode-se citar comportamento autolesivo, com ou sem intenção suicida, ideação suicida com planejamento ativo, tentativas de suicídio e, além dessas, episódios psicóticos agudos. Todas essas situações necessitarão de encaminhamento para emergência clínica e/ou psiquiátrica e avaliação por equipe multidisciplinar, que inclua psiquiatria, psicologia etc.

Em relação ao comportamento suicida e autolesivo, trata-se de emergência médica, necessitando do adequado suporte para a situação. Necessita de avaliação rápida e efetiva. O primeiro passo é o estabelecimento de uma boa aliança terapêutica. Quando há uma tentativa, é necessário fornecer, inicialmente, suporte clínico ao paciente, muitas vezes de monitorização, tratamento de traumatismos e medidas para intoxicação. Posteriormente, é fundamental manejo do psiquiatra, que buscará avaliar o risco de novas tentativas, a necessidade de internação psiquiátrica, fatores protetores e suportes familiar e social do paciente, levando em conta elementos como tentativas prévias de suicídio, o histórico familiar, a comorbidade psiquiátrica presente, fatores psicossociais etc.⁴³

Situação semelhante ocorre com os quadros psicóticos, que, em caso de agudização, dependendo dos riscos para o paciente e/ou para outros, pode exigir transferência de cuidados para serviços psiquiátricos, incluindo emergência psiquiátrica. Em caso de primeiro episódio psicótico, é necessário ressaltar que são imprescindíveis uma extensa avaliação e exclusão de causas orgânicas que possam estar associadas ao quadro, inclusive intoxicação por fármacos, substâncias psicoativas etc.⁴⁴

Sofrimento dos familiares e cuidadores

Por sua característica complexa, pelos impactos psicossociais que causa e por seu aspecto de imprevisibilidade, a epilepsia afeta não só os pacientes, mas também seus familiares e cuidadores. Além do estresse psicossocial, pode levar a alterações nas rotinas familiares, nos interesses e nas atividades, inclusive a questões de orçamento financeiro da casa.

Familiares e cuidadores são muitas vezes negligenciados, até mesmo em relação à literatura. Podem ser afetados de diferentes formas. Entre os fatores que influenciam a sobrecarga e o sofrimento, há: **1)** características do paciente (idade do paciente, idade de início, controle das crises, presença de comorbidades psiquiátricas etc.); **2)** características do familiar/cuidador (*status* socioeconômico e nível educacional mais alto tendem a ser protetivos e reduzir a percepção de sofrimento); **3)** funcionamento familiar (comunicação, envolvimento afetivo etc.).

Um estudo transversal tentou avaliar a sobrecarga de cuidadores, tendo utilizado, inicialmente, a Zarit Burden Interview (ZBI), que mostrou que quase metade dos cuidadores tinha pelo menos níveis leves a moderados de sobrecarga. As cuidadoras mulheres não estavam empregadas, tendo adotado o papel de cuidadoras principais. Pais de pessoas com epilepsia já adultas apresentaram mais estresse no cuidado, assim como alta frequência de crises e comorbidade psiquiátrica.

Esse estudo também mostrou uma unidade familiar disfuncional. O apoio deficiente dos membros da família e a atitude negativa em relação à epilepsia tiveram impacto na sobrecarga percebida, tendo demonstrado que cuidadores e familiares experimentaram sofrimento psicológico extremo e baixa qualidade de vida.⁴⁵

Quais são as principais perguntas sobre o tema?

1 É comum a presença de comorbidades psiquiátricas em pessoas com epilepsia?

Pessoas com epilepsia apresentam mais risco que o da população geral para praticamente todos os transtornos psiquiátricos.

2 Quais são as comorbidades mais frequentes?

As mais frequentes são o transtorno depressivo, transtornos ansiosos e psicoses.

3 O que é CNEP? O paciente “faz de propósito”?

Crises não epiléticas psicogênicas aparentam superficialmente uma crise convulsiva, mas sem a presença de alterações eletrográficas no EEG. Trata-se de um transtorno com aspectos dissociativos, conversivos e somatoformes cuja característica é a involuntariedade, não se tratando de simulação (que é quando o paciente produz propositadamente um sintoma).

4 Pessoas com epilepsia apresentam mais risco de suicídio?

Sim, há uma correlação entre epilepsia e mais risco de suicídio. Isso se deve a vários motivos, incluindo maior presença de comorbidades psiquiátricas, além dos impactos psicossociais da epilepsia e do estigma sofrido.

5 Apenas o psiquiatra pode tratar comorbidades psiquiátricas?

Ao se tratar de quadros mais leves sem dúvida diagnóstica, o médico assistente pode iniciar o tratamento e avaliar a necessidade de encaminhamento ao psiquiatra.

6 Quando se deve encaminhar para o psiquiatra então?

Quando houver dúvida diagnóstica, casos graves e ausência de resposta ao tratamento.

7 Quando o paciente deve ser encaminhado à emergência?

Quando ocorrer planejamento suicida, tentativa de suicídio ou autolesão, o paciente deverá ser encaminhado ao serviço de emergência, para suporte clínico, tratamento de lesões e desintoxicação e posterior avaliação do psiquiatra. Casos de pacientes psicóticos com agitação intensa ou que coloquem em risco a si ou terceiros também devem ser encaminhados ao serviço de emergência.

8 Todos os antidepressivos afetam igualmente o limiar convulsivo? Quais são seguros?

Em geral, apesar de os antidepressivos afetarem o limiar convulsivo, o risco é mais significativo principalmente com bupropiona e clomipramina. Outros antidepressivos podem ser utilizados, com cautela e respeitando as doses terapêuticas.

9 Antipsicóticos podem ser utilizados em pacientes com epilepsia?

Apesar de também afetarem o limiar convulsivo, assim como os antidepressivos, isso é mais expressivo com a clozapina e a clorpromazina.

10 É possível ter TDAH e epilepsia?

Trata-se de uma associação bastante frequente que merece ser rastreada e, se necessário, tratada farmacologicamente e também com medidas não farmacológicas, como psicoterapia e atividade física.

11 Há benefícios em encaminhar o paciente com epilepsia à psicoterapia? Deve-se encaminhar apenas em caso de comorbidade psiquiátrica?

O paciente poderá se beneficiar da psicoterapia mesmo quando não tiver comorbidade psiquiátrica. A terapia pode trabalhar questões específicas da epilepsia, como prejuízos psicossociais, o estigma, além de outros fatores.

12 Familiares e cuidadores de pacientes com epilepsia também sofrem com o quadro?

As pessoas próximas sempre serão afetadas, muitas vezes chegando ao ponto de se encontrarem sobrecarregadas e também desenvolverem comorbidades ou sintomas psiquiátricos, principalmente ansiedade ou depressão. Dessa forma, também se deve estender o olhar a elas.

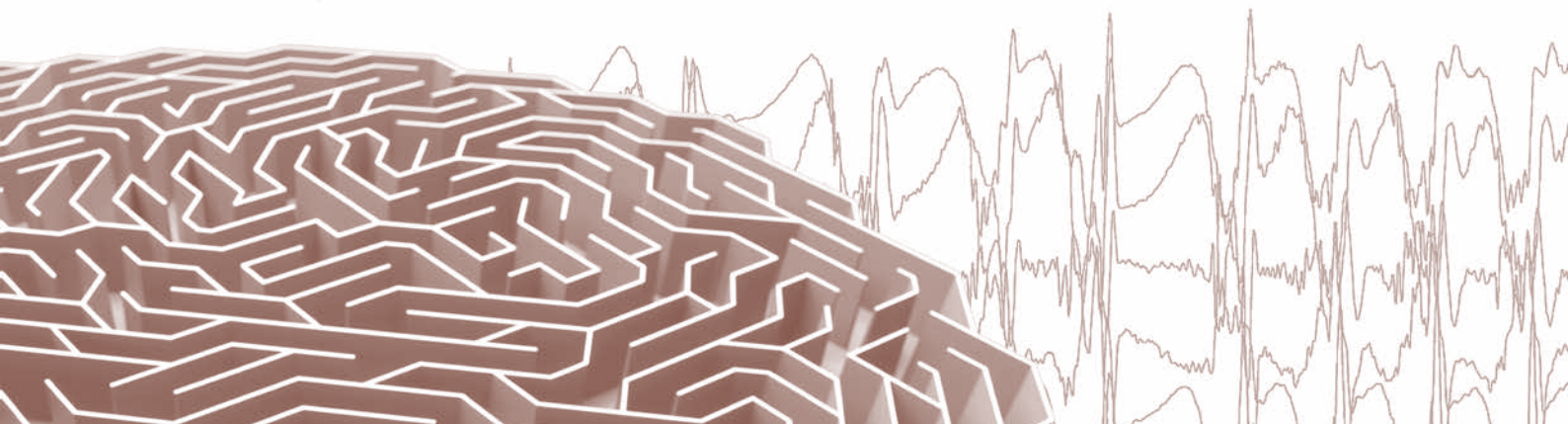
Referências bibliográficas

1. Mula M, Kanner AM, Jette N, et al. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):e112-e10.
2. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):106-16.
3. Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):533-9.
4. Stephen LJ, Wishart A, Brodie MJ. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017;71(Pt A):73-8.
5. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973-82.
6. Kanner AM, Rivas-Grajales AM. Psychosis of epilepsy: a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectrums*. 2016;21(3):247-57.
7. International League Against Epilepsy [Post-ictal psychosis: identification, treatment and prevention. www.ilae.org. Disponível em: <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-22-issue-2-spring-2020/post-ictal-psychosis-identification-treatment-and-prevention>. Acesso em: 8 set. 2024.
8. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1).
9. Vonberg FW, Bigdeli TB. Genetic correlation between schizophrenia and epilepsy. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):125.
10. Tascon-Cervera JJ, Crisostomo-Siverio AI, Cardenes-Moreno C, et al. Psychosis in epilepsy vs. late-onset schizophrenia: a case report. *Cureus*. 2022;14(12):e32669.
11. Li J, Ledoux-Hutchinson L, Toffa DH. Prevalence of bipolar symptoms or disorder in epilepsy. *Neurology*. 2022;98(19):e1913-22.
12. Rowland T, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251-69.
13. Socanski D, Aurlin D, Herigstad A, et al. Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure*. 2013;22(8):651-5.
14. Uliel-Sibony S, Chernuha V, Latzer IT, et al. Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: an overview of etiology, prevalence, and treatment. *Front Hum Neurosci*. 2023;17.
15. Fan HC, Chiang KL, Chang KH, et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: connection, chance, and challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5270.
16. Auvin S, Wirrell E, Donald KA, et al. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia*. 2018;59(10):1867-80.
17. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2015;46:60-5.
18. Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. *Seizure*. 2014;23(3):175-7.
19. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, et al. Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):80.
20. Caplan R. the elephant in the room: suicide in patients with epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2016;16(3):137-8.
21. Faiman I, Hodsoll J, Young AH, et al. Increased suicide attempt risk in people with epilepsy in the presence of concurrent psychogenic nonepileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(8):895-901.
22. Mula M, Agrawal N, Mustafa Z, et al. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression. *Epilepsy Behav*. 2015;45:64-7.
23. Oliveira GNM, Araújo Filho GM, Kummer A, et al. Inventário de Depressão em Transtornos Neurológicos para a Epilepsia (IDTN-E): versão brasileira de um instrumento de rastreamento. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2011;17(2):49-53.
24. Maguire MJ, Weston J, Singh J, et al. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(12):CD010682.

25. Kerr MP, Mensah S, Besag F, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133-8.
26. Mula M, Sander JW. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(1):41-5.
27. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl. 1):S1.
28. Cambridge Memorial Hospital. The Mental Health & Addictions Program offers Inpatient, Day Hospital and Community Outpatient Care. Disponível em: <https://www.cmh.org/sites/default/files/page-assets/programs-services/mental-health-services/mental-health-events-health-care-providers/canmat-pharmacological-39247.pdf>. Acesso em: 8 set. 2024.
29. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res*. 2016;107:147-53.
30. Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(11):1457-89.
31. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: a review of the evidence. *Epilepsy Behav*. 2016;61:282-6.
32. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-56.
33. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
34. Bojja SL, Singh N, Kolathur KK, et al. What lithium holds in epilepsy? *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1850-64.
35. Diniz B, Machado-Vieira R, Forlenza. Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:493-500.
36. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):27.
37. Cascade E, Kalali AH, Wigal SB. Real-world data on attention deficit hyperactivity disorder medication side effects. *Psychiatry (Edmont)*. 2010;7(4):13-5.
38. LaFrance WC, Reuber M, Goldstein LH. Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2013;54(1):53-67.
39. Gasparini S, Beghi E, Ferlazzo E, et al. Management of psychogenic non-epileptic seizures: a multidisciplinary approach. *Eur J Neurol*. 2018;26(2):205-e15.
40. Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: evidence-based recommendations by the International League Against Epilepsy Psychology Task Force. *Epilepsia*. 2018;59(7):1282-302.
41. Modi AC, Pai AL, Hommel KA, et al. Pediatric self-management: a framework for research, practice, and policy. *Pediatrics*. 2012;129(2):473-85.
42. Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: a retrospective, population-based study. *Neurology*. 2016;87(5):466-72.
43. Baldaçara L, Rocha GA, Leite VS, et al. Brazilian Psychiatric Association guidelines for the management of suicidal behavior. Part 1. Risk factors, protective factors, and assessment. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(5):525-37.
44. Adachi N, Kanemoto K, Toffol B, et al. Basic treatment principles for psychotic disorders in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(suppl. 1):19-33.
45. Lai ST, Tan WY, Wo MCM, et al. Burden in caregivers of adults with epilepsy in Asian families. *Seizure*. 2019;71:132-9.

Como melhorar a adesão ao tratamento das epilepsias

Ana Carolina Coan



Por que e como monitorar a adesão medicamentosa nas pessoas com epilepsias?

Assim como outras doenças crônicas, o diagnóstico de epilepsia exige que as pessoas incorporem regimes medicamentosos complexos em suas rotinas diárias. A escolha e a orientação do uso de fármacos anticrises (FACs) devem ser adaptadas a fim de se obter adequada adesão a longo prazo, uma vez que, entre as causas de insucesso do tratamento das epilepsias, a baixa adesão à medicação prescrita é uma das principais.¹

A não adesão medicamentosa pode ser definida como qualquer desvio dos horários ou dosagens recomendadas e pode ser dividida em subtipos, incluindo uso excessivo e abuso, esquecimento de tomar medicamentos e alteração de horários e doses.² A prevalência de não adesão aos FACs no tratamento das epilepsias varia nos diferentes estudos entre 26% e 79%, com uma média em torno de 40% de pessoas não aderentes.³ Essa variação reflete, em parte, diferenças na definição do que é a adesão à medicação clinicamente significativa, métodos utilizados e a heterogeneidade da população avaliada.³ Em crianças, esses valores podem ser ainda mais altos. Uma metanálise de estudos publicados até 2018 com crianças com epilepsias revelou taxa de não adesão de 58% quando avaliada por métodos objetivos.⁴

A não adesão ao tratamento das epilepsias traz graves consequências individuais e populacionais. Pacientes não aderentes apresentam mais dificuldade em obter controle das crises e estão mais expostos a riscos de complicações, como piora abrupta na frequência das crises epiléticas, acidentes, atendimentos em setor de emergência, internação hospitalar e morte súbita associada à epilepsia (*sudden unexpected death in epilepsy* [SUDEP]).² Estudos populacionais confirmam que a mortalidade e a utilização não programada de cuidados de saúde aumentam em pessoas com epilepsias com baixa adesão ao tratamento.^{5,6}

Existem várias formas de se avaliar a adesão medicamentosa em doenças crônicas, sendo esta uma tarefa complexa e muitas vezes imprecisa. Não há uma medida considerada padrão-ouro e todas apresentam possibilidade de falhas. Por exemplo, a contagem de comprimidos ou o reabastecimento pode superestimar a adesão, pois não garante que as doses faltantes ou repostas foram realmente ingeridas. Diários de medicação são de pouca utilidade, pois estudos mostram reduzido engajamento no seu preenchimento. Relatos de pacientes e cuidadores podem ser imprecisos. Por fim, a avaliação de níveis plasmáticos dos FACs é invasiva e impraticável em grandes populações.⁷

Na prática clínica, uma estratégia é lançar mão de múltiplas formas concomitantes de avaliação da adesão. Além disso, os médicos devem permanecer atentos à possibilidade de não adesão quando confrontados com um paciente com epilepsia farmacorresistente (especialmente aqueles em que fatores clínicos predizem um fácil controle) ou quando um paciente apresenta aumento inesperado no número ou na gravidade das crises.³

Quais fatores influenciam a adesão medicamentosa das pessoas com epilepsia?

A adesão ao tratamento é afetada por fatores individuais da pessoa (características demográficas e socioeconômicas, bem como percepção e crenças sobre a epilepsia), características da doença (frequência e gravidade das crises), uso de medicamentos (número de doses diárias e efeitos colaterais) e fatores relacionados à relação paciente-cuidador.⁸ Problemas cognitivos e de memória também foram considerados uma razão significativa para a não adesão em adultos com epilepsias.⁹

Um fator confundidor que eleva as taxas de não adesão aos FACs é a falta de acesso a tais medicamentos, sobretudo em países de baixa renda ou com interrupções da disponibilidade dos fármacos, o que é conhecido como lacuna de tratamento. Essa dificuldade de acesso foge ao controle da pessoa com epilepsia e é dependente do controle governamental e de políticas públicas. A garantia do acesso universal aos FAC é, portanto, uma condição imperativa para adequado uso e adesão.¹⁰

Outro fator que influencia diretamente a adesão e deve ser manejado pelo médico responsável são os efeitos adversos dos FACs. Há relação direta entre adesão e efeitos adversos, sobretudo nas populações mais suscetíveis, como crianças e idosos. Um estudo com idosos com epilepsias recém-diagnosticadas mostrou taxas de retenção significativamente mais baixas a fármacos com elevadas taxas reportadas de efeitos adversos, sobretudo relacionados a alterações cognitivas, tontura e ganho de peso.¹¹ O aumento da complexidade do tratamento também se associa à diminuição da adesão.⁷

Qual é o perfil de paciente com mais risco de não adesão?

Estudos mostram que a não adesão é maior em homens, pacientes mais jovens e naqueles com crises de difícil controle.⁷ Pessoas com menos escolaridade e crianças com níveis socioeconômicos mais baixos também apresentam maiores taxas de não adesão,³ assim como as taxas são maiores naqueles com epilepsias generalizadas em relação às epilepsias focais.³

Outro fator associado à adesão é a empregabilidade. Pacientes com empregos estáveis apresentam maiores taxas de adesão do que aqueles desempregados.¹² A ligação entre emprego e adesão é possivelmente multifatorial. Pessoas com epilepsias estão mais suscetíveis a adversidades sociais e psicológicas, incluindo depressão, ansiedade, baixa autoestima, estigmas, discriminação, deficiências físicas, entre outras. Embora não estejam necessariamente ligados diretamente à adesão, os efeitos sociais e psicológicos podem interferir no tratamento e, subsequentemente, afetar a capacidade de uma pessoa manter-se empregada (Tabela 1).¹²

Tabela 1. Fatores associados à não adesão medicamentosa em epilepsia³

Demográficos	Clínicos
Idade mais jovem ^a	Preocupações sobre os efeitos colaterais dos FACs
Homens	Percepção de falta de benefício
Nível socioeconômico mais baixo ^b	Estigma relacionado à epilepsia
Menos nível de escolaridade	Esquecer-se de tomar o(s) medicamento(s)
Desemprego	Estar livre de crises
	Epilepsia generalizada (comparada à epilepsia focal)
	Uso mais prolongado de FACs
	Múltiplas comorbidades
	Depressão
	Comunicação ineficaz entre médico e paciente
	Incompreensão das instruções pelo paciente
	Regimes complexos de FACs

^a Menos de 30 anos; ^b Em crianças.

Como melhorar a adesão em crianças?

O tratamento das epilepsias em crianças requer um cuidador que seja capaz de administrar medicamentos na dose correta e em intervalos regulares. Na faixa etária pediátrica, as consequências do tratamento inadequado podem ser ainda mais graves do que em adultos, pela potencialidade de afetar o desenvolvimento, a educação e a socialização em um período crítico.¹³

Fatores socioeconômicos do cuidador, principalmente escolaridade e renda anual, apresentam impacto significativo no desfecho e na adesão aos fármacos em crianças com epilepsias. Crianças pertencentes a um grupo socioeconômico mais baixo correm o risco de piores resultados em termos de adesão e, portanto, de remissão de crises, qualidade de vida e desempenho acadêmico.¹³ O contexto familiar também é fundamental para o adequado tratamento.

A disfunção familiar, que inclui características como má estrutura, não coesão e crenças culturais sobre medicamentos, é associada a menos adesão em estudos de crianças com doenças crônicas.¹⁴ Uma revisão sistemática sobre as taxas de adesão aos FACs entre crianças com epilepsias identificou como fatores associados à melhor adesão o apoio familiar, o menor tamanho da família, o estado civil estável dos pais, a disponibilidade de apoio dos prestadores de cuidados de saúde e o nível socioeconômico familiar mais elevado.⁴

A adesão aos medicamentos prescritos entre adolescentes com epilepsia pode ser ainda mais baixa, com relatos de não adesão variando de 35% a 79%.¹⁵ Essas maiores taxas de não adesão são associadas sobretudo à discordância entre adolescentes e seus pais e ao desconhecimento sobre a própria condição de saúde. Estudos sobre doenças crônicas em adolescentes frequentemente demonstram discordância na percepção de qualidade de vida, incapacidade, dor e bem-estar entre pais e filhos.¹⁴ Por outro lado, a adesão parece melhor entre adolescentes que entendem o que é epilepsia e conhecem o próprio tratamento.¹⁴

Intervenções educacionais devem ser consideradas em âmbitos individual, interpessoal, organizacional e comunitário para ajudar a fornecer as informações e competências necessárias aos pacientes pediátricos e seus cuidadores a fim de melhorar a adesão ao tratamento.¹

Fatores que podem facilitar a adesão ao tratamento das epilepsias

A adesão ao tratamento em pessoas com epilepsias pode ser modificada com dois tipos de intervenções: educativa (por exemplo, fornecer informações ao paciente ou cuidador sobre as características do tratamento, duração, regime posológico e como usar o FAC) e comportamental (atividade para lembrar o paciente de tomar um medicamento).¹

Intervenções educativas podem desempenhar papel significativo na melhoria da adesão ao tratamento das pessoas com epilepsias. Vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, demonstraram que estra-

tégias como o fornecimento de educação intensiva, consultas regulares, manutenção de um cartão de rastreamento de epilepsia e lembretes repetidos podem melhorar a adesão e, indiretamente, levar a uma redução significativa na frequência de crises.^{9,16}

Circunstâncias pessoais e apoio social também podem melhorar a adesão, assim como identificar e abordar o que os pacientes individualmente consideram como obstáculos no seguimento dos regimes de tratamento prescritos.³ Se, por um lado, a educação e a orientação do uso correto do medicamento podem reduzir a não adesão por descuido ou desconhecimento, a não adesão intencional precisa também ser reconhecida e administrada pelo médico responsável.⁷

O esquecimento pode ser uma das principais razões para a não adesão à medicação e, nesses casos, estratégias de lembrete, como usar uma caixa de comprimidos, ter alarmes em horários de medicação e vincular a ingestão da dose do FAC a hábitos estáveis pela manhã, ao meio-dia e à noite, podem ser úteis.^{3,12} Da mesma forma, simplificar os regimes medicamentosos, reduzindo a frequência das doses, também pode ajudar na adesão. Há evidências de que a redução do intervalo de tempo entre as visitas clínicas pode ser uma oportunidade para reforçar a importância da adesão à medicação.³

Até o momento, existem poucos estudos avaliando o papel da tecnologia na melhoria da adesão em pessoas com epilepsia, porém o uso de aplicativos que fornecem lembretes regulares e permitem o compartilhamento de informações deve ser particularmente útil em pessoas mais jovens.

A lista a seguir oferece estratégias simples de orientações do uso de FACs que podem melhorar a adesão ao tratamento.

- Ingerir o fármaco com a alimentação.
- Flexibilidade de horários; não é necessária a mesma rigidez dos antibióticos.
- Utilizar aplicativos de alarme.
- Reduzir as ingestas.
- Escolher o FAC de acordo com características individuais para evitar efeitos colaterais indesejados.

Por fim, vale ressaltar que aumentar a eficácia das intervenções de adesão pode ter mais impacto na saúde da população do que qualquer melhoria em tratamentos médicos específicos.¹⁷ A Organização Mundial da Saúde afirma que a fraca adesão às terapias de longo prazo compromete gravemente a eficácia do tratamento, tornando essa uma questão crítica na saúde da população, tanto do ponto de vista de qualidade de vida como econômico. Intervenções destinadas a melhorar a adesão podem proporcionar um retorno positivo significativo do investimento mediante a prevenção de resultados adversos para a saúde.³

Referências bibliográficas

1. Gomes MM, Navarro T, Keepanasseril A, et al. Increasing adherence to treatment in epilepsy: what do the strongest trials show? *Acta Neurol Scand.* 2017;135(3):266-72.
2. Faught E, Duh MS, Weiner JR, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology.* 2008;71(20):1572-8.
3. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(5):507-15.
4. Yang C, Hao Z, Yu D, et al. The prevalence rates of medication adherence and factors influencing adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy: a systematic review and meta analysis. *Epilepsy Res.* 2018;142:88-99.
5. Kaddumukasa M, Kaddumukasa M, Matovu S, et al. The frequency and precipitating factors for breakthrough seizures among patients with epilepsy in Uganda. *BMC Neurol.* 2013;13:182.
6. Fazel S, Wolf A, Langstrom N, et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382(9905):1646-54.
7. Ferrari CMM, Sousa RMC, Castro LH. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. *Seizure.* 2013;22(5):384-9.
8. Hovinga CA, Assato MR, Manjunath R, et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav.* 2008;13(2):316-22.
9. Brown I, Sheeran P, Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2009;16(4):634-9.
10. Carter JA, Molyneux CS, Mbuba CK, et al. The reasons for the epilepsy treatment gap in Kilifi, Kenya: using formative research to identify interventions to improve adherence to antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2012;25(4):614-21.
11. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother.* 2010;44(12):1896-904.
12. Paschal AM, Rush SE, Sadler T. Factors associated with medication adherence in patients with epilepsy and recommendations for improvement. *Epilepsy Behav.* 2014;31:346-50.
13. Huber R, Weber P. Is there a relationship between socioeconomic factors and prevalence, adherence and outcome in childhood epilepsy? A systematic scoping review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022;38:1-6.
14. Carbone L, Zebrack B, Plegue M, et al. Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters? *Epilepsy Behav.* 2013;27(1):59-63.
15. Asato M, Manjunath R, Sheth R, et al. Adolescent and caregiver experiences with epilepsy. *J Child Neurol.* 2009;24(5):562-71.
16. Dash D, Sebastian TM, Aggarwal M, et al. Impact of health education on drug adherence and self-care in people with epilepsy with low education. *Epilepsy Behav.* 2015;44:213-7.
17. Sabaté E, ed. *Adherence to long-term therapies: evidence for action.* Geneva: World Health Organization, 2003.

Quando referenciar o paciente com epilepsia a um centro terciário de epilepsia?

Fernando Cendes



Quando considerar falha do tratamento com fármacos?

A falha do tratamento com fármacos anticrises (FACs) é definida quando o controle total de crises não é atingido após duas tentativas com FACs em doses adequadas, em mono ou politerapia,¹ ou seja, é um processo que deve levar meses e não anos.

Um dos principais fatores preditores de prognóstico nas epilepsias é a resposta de controle das crises com o uso do primeiro FAC.² Cerca de 60% dos pacientes ficam livres de crise após um ou dois esquemas de FACs e menos de 10% responderão a tentativas subsequentes.³

Existem quatro cenários em relação à probabilidade de controle das crises, considerando todas as formas de epilepsia:

- Aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com epilepsia apresentam uma condição autolimitada, que remite em tempo relativamente curto – sobretudo algumas formas de epilepsia na infância.
- Cerca de 20% a 30% dos pacientes têm crises facilmente controláveis com FACs e, com tratamento adequado, permanecem longos anos em remissão.
- Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam um controle razoável de crises, porém necessitam de doses, em geral, elevadas de um ou mais FACs, além de apresentarem tendência a crises recorrentes de tempos em tempos (mesmo com longos períodos em remissão).
- Os outros 20% a 30% dos pacientes apresentam crises refratárias aos FACs, portanto são candidatos a tratamento cirúrgico⁴ ou outras alternativas (dieta cetogênica, neuroestimuladores, corticosteroides etc.).

A proporção de pacientes com epilepsia focal refratários ao tratamento medicamentoso é maior. Até 36% dos adultos e crianças com epilepsia focal sofrem de crises incapacitantes persistentes, apesar do tratamento com FACs adequados.^{2,5-8}

Crianças podem ser operadas?

Crianças e adultos de qualquer idade podem ser submetidos a tratamento cirúrgico das epilepsias quando há evidências de falha no tratamento com FACs e quando a avaliação pré-operatória mostra uma lesão ou foco epileptogênico que pode ser ressecado com segurança.⁹

Apesar de seguro e custo-efetivo,¹⁰⁻¹⁵ o tratamento cirúrgico da epilepsia, infelizmente, continua sendo um dos tratamentos baseados em evidências mais subutilizados na medicina moderna.^{4,16,17} O adiamento da cirurgia tem consequências deletérias, incluindo crises com traumas e acidentes, resultados comportamentais e cognitivos desfavoráveis, piores resultados sociais e acadêmicos e mais risco de morte súbita inesperada em epilepsia (SUDEP).¹⁸⁻²¹

Quando crianças também devem ser prontamente encaminhadas para investigação?

Crianças com crises frequentes não controladas devem ser encaminhadas para avaliação da indicação para cirurgia de epilepsia. As crianças respondem melhor à cirurgia de epilepsia e menor duração da epilepsia, ressecção completa de uma lesão e localização no lobo temporal são fatores determinantes para melhores desfechos de controle das crises após a cirurgia.^{20,22} Mais importante, menor duração da epilepsia antes da cirurgia pode resultar em melhor resultado cognitivo em crianças, dando mais suporte à intervenção cirúrgica precoce.²³⁻²⁵

Crianças com epilepsia focal lesional documentada em exames de imagem apresentam chance extremamente baixa de remissão permanente das crises com terapia medicamentosa.²⁶ Portanto, devem ser encaminhadas a um centro de epilepsia para avaliação, independentemente do controle das crises, pois tais lesões podem, eventualmente, levar a crises resistentes à terapia ou a própria lesão pode se mostrar progressiva.²⁷⁻²⁹

É aconselhável que crianças com crises não controladas ou espasmos infantis menores de 2 anos sejam encaminhadas a um centro de epilepsia, independentemente dos achados da ressonância magnética.³⁰⁻³²

Deve-se esperar quanto tempo para referenciar um paciente que não consegue o controle de crises com fármacos?

O encaminhamento para uma avaliação cirúrgica deve ser oferecido a todos os pacientes com epilepsia (de 0 até 70 anos de idade) imediatamente após a resistência aos medicamentos ser verificada.⁹ Um encaminhamento para avaliação cirúrgica também deve ser considerado para pacientes, adultos e crianças livres de crises com FACs, mas que têm lesão cerebral em córtex não eloquente ou apresentam efeitos adversos importantes com FACs.⁹

Há, ainda, a possibilidade de procedimentos paliativos como a calosotomia em pacientes adultos e crianças com crises de queda que têm alterações epileptogênicas multifocais ou generalizadas.³³

Idealmente, qualquer paciente com crises farmacorresistentes deve ter uma avaliação abrangente em um centro de epilepsia.^{9,12,34} Tais centros oferecem uma ampla gama de serviços, além da cirurgia ressectiva, e atendem a uma variedade de necessidades.^{32,35} Além disso, a maioria dos pacientes com crises de início recente associadas a uma lesão estrutural se beneficia de uma consulta sobre como melhor manejar sua epilepsia e pode acabar sendo candidata à cirurgia de epilepsia.^{32,35}

Quais são as principais perguntas sobre o tema?

Diferentemente do que muitas pessoas pensam, a cirurgia de epilepsia, quando indicada após uma avaliação pré-operatória por uma equipe multidisciplinar e experiente, é mais segura que continuar com tratamento medicamentoso ineficaz.³⁶

Não há dúvida de que nas últimas duas décadas houve uma melhora acentuada na segurança e na eficácia do tratamento cirúrgico da epilepsia.⁴ Não só os desfechos em relação às crises melhoraram,^{4,37} mas também há medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde que podem quantificar os efeitos benéficos do controle de crises na vida dos pacientes.^{4,9,32,35}

A Academia Americana de Neurologia (AAN) publicou um guia prático recomendando que, quando indicada, a cirurgia deve ser realizada precocemente para evitar consequências psicológicas e sociais adversas que levam à incapacidade irreversível.³⁸

Referências bibliográficas

1. 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(6):1069-77.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
3. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*. 2011;21(4):331-41.
4. Engel J Jr. Why is there still doubt to cut it out? *Epilepsy Curr*. 2013;13(5):198-204.
5. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*. 2004;127(Pt 8):1774-84.
6. Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol*. 2009;65(5):510-9.
7. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13(3):277-82.

8. Sultana B, Panzini MA, Carpentier AV, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805-17.
9. Jehi L, Jette N, Kwon CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(10):2491-506.
10. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1639-47.
11. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(9):922-30.
12. Engel J Jr, Wiebe S. Who is a surgical candidate? *Handb Clin Neurol*. 2012;108:821-8.
13. Wiebe S. Randomized controlled trials of epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2003;44(suppl. 7):38-43.
14. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.
15. Picot MC, Jaussent A, Neveu D, et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5-year follow-up study. *Epilepsia*. 2016;57(10):1669-79.
16. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47(6):952-9.
17. Samanta D, Ostendorf AP, Willis E, et al. Underutilization of epilepsy surgery: part I: a scoping review of barriers. *Epilepsy Behav*. 2021;117:107837.
18. Bjellvi J, Olsson I, Malmgren K, et al. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019;93(2):e159-e66.
19. Lewis AK, Taylor NF, Carney PW, et al. What is the effect of delays in access to specialist epilepsy care on patient outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108192.
20. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurgery*. 2017;127(5):1147-52.
21. Sperling MR, Barshow S, Nei M, et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-44.
22. Simasathien T, Vadera S, Najm I, et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;73(5):646-54.
23. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*. 2005;46(4):561-7.
24. Kadish NE, Bast T, Reuner G, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: predictors of seizure freedom and cognitive development. *Neurosurgery*. 2019;84(6):E368-e77.
25. Shurtleff HA, Barry D, Firman T, et al. Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(4):383-92.
26. Braun KPI, Cross JH. Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(4):261-3.
27. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51(5):1256-62.
28. Semah F, Ryvlin P. Can we predict refractory epilepsy at the time of diagnosis? *Epileptic Disorders*. 2005;7(suppl. 1):S10-3.
29. Steinhoff BJ, Staack AM. Is there a place for surgical treatment of nonpharmacoresistant epilepsy? *Epilepsy Behav*. 2019;91:4-8.
30. Cascino GD, Brinkmann BH. Advances in the surgical management of epilepsy: drug-resistant focal epilepsy in the adult patient. *Neurol Clin*. 2021;39(1):181-96.
31. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology*. 2005;64(4):746-50.

32. Nuwer MR, Cendes F. Referring people with medically refractory seizures to an epilepsy center: It's not just for surgery. *Neurol Clin Pract.* 2016;6(4):291-2.
33. Engel J Jr. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disord.* 2019;21(5):391-409.
34. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):514-24.
35. Sauro KM, Holroyd-Leduc J, Wiebe S, et al. Knowledge translation of an online tool to determine candidacy for epilepsy surgery evaluation. *Neurol Clin Pract.* 2016;6(4):304-14.
36. Yasuda CL, Tedeschi H, Oliveira EL, et al. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Seizure.* 2006;15(1):35-40.
37. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):525-37.
38. Engel J Jr., Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology.* 2003;60(4):538-47.

O que pode ser feito quando as crises não controlam com medicamentos? Cirurgia de epilepsia e neuromodulação

Sérgio Augusto Vieira Cançado

Ana Paula Gonçalves



Introdução

O tratamento farmacológico adequado é capaz de controlar completamente as crises epilépticas em 70% a 80% dos pacientes, sendo, desta forma, o pilar na condução dos casos de epilepsia.¹ Para os 20% a 30% sem controle satisfatório das crises (ausência completa de crises epilépticas), conhecidos como farmacorresistentes, o tratamento cirúrgico pode ser uma opção para tratamento com intuito curativo (cirurgias ressectivas) ou paliativo para redução da frequência ou gravidade das crises (cirurgias de desconexão e técnicas de neuromodulação).

O tratamento cirúrgico pode levar ao controle completo das crises em até 70% a 80% dos casos.² Também é bem estabelecido que reduz o risco de acidentes e de morte súbita (*sudden unexpected death in epilepsy* [SUDEP]) e melhora a capacidade de inserção social, a qualidade de vida e a independência.^{3,4} Apesar desses benefícios e da custo-efetividade dessa modalidade de tratamento, os pacientes são encaminhados tardiamente para avaliação da possibilidade de tratamento cirúrgico.⁵ Uma vez confirmada a farmacorresistência, o paciente deve ser referenciado a um centro de tratamento de epilepsias refratárias o quanto antes.⁶

Aspectos históricos

A era moderna da cirurgia de epilepsia tem como marco inicial a publicação de Victor Horsley (Figura 1a) de três casos bem-sucedidos na revista médica britânica, em 1886, de ressecções realizadas com base em dados da semiologia ictal determinada por Johns Hughlings Jackson (Figura 1b).⁷

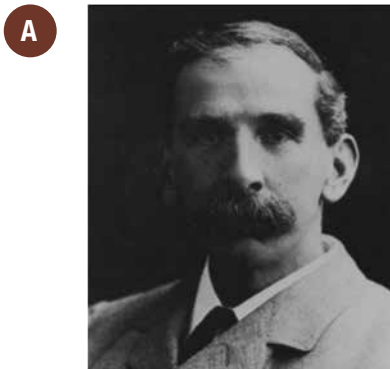


Figura 1a. Victor Horsley (1857-1916).

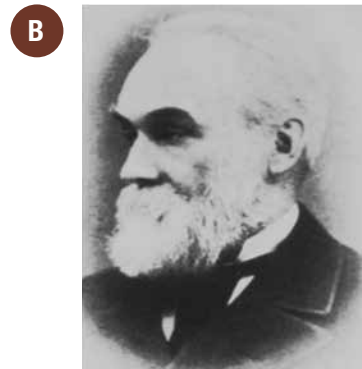


Figura 1b. John Hughlings Jackson (1820-1903).

Em 1930, Hans Berger desenvolveu a técnica de eletroencefalografia para humanos e uma modesta explosão no interesse pela cirurgia da epilepsia resultou do reconhecimento de que lesões epileptogênicas “invisíveis” poderiam ser identificadas por eletroencefalograma (EEG), especialmente para epilepsia do lobo temporal. A cirurgia da epilepsia recebeu um segundo impulso em popularidade no final do século XX com o advento de neuroimagem estrutural e funcional e o número de centros em todo o mundo dobrou. A neuroimagem também ajudou a aumentar a aplicação de tratamento cirúrgico.

Os avanços continuam até hoje com a introdução da ablação a laser e abordagens paliativas de neuromodulação, que aumentaram muito a população de pacientes que podem beneficiar-se da cirurgia. Técnicas modernas de avaliação pré-cirúrgica também tornaram possível o tratamento cirúrgico em muitos países com limitações de recursos. Três ensaios clínicos randomizados provaram definitivamente a segurança e a eficácia da cirurgia de epilepsia, no entanto essa terapia alternativa permanece subutilizada.⁷

Quando encaminhar um paciente para um centro de tratamento cirúrgico de epilepsia?

A International League Against Epilepsy (ILAE) define epilepsia refratária como aquela em que as crises epiléticas não são controladas com o uso de dois FACs adequadamente indicados, em monoterapia ou em associação.⁸ Para escolher adequadamente um fármaco, é importante classificar o tipo de crise, se focal ou generalizada e, se possível, o tipo de epilepsia e a síndrome epilética.

A chance de obter o controle de crises em uma epilepsia recém-diagnosticada, com o primeiro medicamento introduzido, seja focal, seja generalizada, é, em média, 80%. Caso o primeiro medicamento não controle os eventos, a chance de controle com o segundo medicamento será em torno de 60%. A chance de controle do quadro cai sucessivamente à medida que um FAC falha.⁹ Antes de concluir que o caso é refratário, é fundamental certificar-se de se o paciente faz uso correto dos FACs, visto que as taxas de não adesão ao tratamento podem variar de 26% a 79%.¹⁰ Uma vez confirmada a refratariedade, o paciente deve ser encaminhado com celeridade para avaliação da possibilidade cirúrgica.⁶

Todos os pacientes com epilepsia refratária abaixo de 70 anos devem ser encaminhados para investigação de tratamento cirúrgico, independentemente da duração da epilepsia, do perfil cognitivo basal, do sexo, do

nível socioeconômico, do tipo de epilepsia e de crise ou da presença de comorbidades, incluindo doenças psiquiátricas, abuso de substâncias, se cooperativo ou presença de crises funcionais.⁶

Existe um grupo, inicialmente definido pela ILAE como constelações e, posteriormente, como entidades clínico-radiológicas, que engloba um conjunto de doenças com etiologias específicas, crises epilépticas características e prognóstico que, em sua maioria, evoluem com necessidade de tratamento cirúrgico.

Desta forma, diante desses quadros, o médico deve encaminhar o mais precocemente possível tais pacientes para um centro de tratamento cirúrgico das epilepsias. São elas a síndrome da esclerose mesial temporal, crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico, a encefalite de Rasmussen e a epilepsia-hemiconvulsão-hemiplegia, além de outras epilepsias com lesões estruturais, como displasia, polimicrogiria e hemimegalencefalia.¹¹

A tabela 1 reproduz as indicações de encaminhamento para um centro especializado em epilepsia proposto pela ILAE.

Tabela 1. Critérios para encaminhamento para avaliação de tratamento cirúrgico

Quando referenciar um paciente a um centro especializado no tratamento das epilepsias para avaliação de tratamento cirúrgico⁶
1. Paciente com epilepsia farmacorresistente
2. Pacientes com epilepsia farmacorresistente não candidatos à cirurgia ressectiva devem ser referenciados para aconselhamento de outras modalidades de tratamento
3. A relutância do paciente à cirurgia não deve limitar o encaminhamento para avaliação nem aconselhamento
4. Não se deve postergar o encaminhamento nas seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> 4.1 Se alguns medicamentos ainda não tiverem sido testados 4.2 Diante da possibilidade de cirurgia paliativa 4.3 Se tratamento cirúrgico prévio para epilepsia não tiver obtido o controle das crises 4.4 Se a falência dos tratamentos prévios for por efeito adverso 4.5 Pacientes com passado de não adesão ao tratamento, que atualmente fazem uso dos medicamentos de forma adequada
5. Paciente em vigência de abuso de álcool, drogas e substâncias recreacionais, não aderente ao tratamento, não cooperativo, não deve ser referenciado
6. O referenciamento deve ser considerado em: <ul style="list-style-type: none"> 6.1 Pacientes com 70 anos ou mais sem contraindicações a cirurgias 6.2 Crianças e adultos com crises epilépticas controladas em uso de um ou dois FACs com lesão cerebral

O tratamento cirúrgico é custo-efetivo, melhora a qualidade de vida e reduz o risco de acidentes e de morte súbita em epilepsia.^{5,12,13} Postergar o encaminhamento para um centro especializado resulta em piora do prejuízo cognitivo, aumento da mortalidade, além de todas as implicações da ocorrência de crises na vida dos pacientes (Tabela 2).⁶

Tabela 2. Riscos e benefícios do tratamento cirúrgico¹⁴

Potenciais benefícios
Controle das crises epilépticas
Redução da gravidade das crises
Ganhos cognitivos em decorrência da redução dos FACS e de menos atividade ictal
Redução do risco de Sudep
Possível melhora de transtornos psiquiátricos
Melhora da qualidade de vida
Riscos
Morbidade e mortalidade perioperatórias
Déficits neurológicos e cognitivos pós-operatórios
Possíveis complicações psiquiátricas imediatas e a longo prazo

Primeiros passos para avaliação de candidatos a tratamento cirúrgico

Para realizar um tratamento potencialmente cirúrgico, a rede epileptogênica precisa ser definida. Uma investigação não invasiva adequada permite essa definição para a maioria dos pacientes. Anamnese de qualidade, incluindo descrição detalhada da semiologia, videoeletroencefalograma (VEEG) e estudo de imagem por ressonância magnética são os pilares da investigação não invasiva. O VEEG é o monitoramento do paciente com eletroencefalograma (EEG) sincronizado à filmagem de vídeo que ajuda a confirmar a região cerebral que origina a crise. O tempo de monitorização deve ser o suficiente para a aquisição de um registro interictal representativo (ou seja, da atividade cerebral entre as crises) e o registro das crises do paciente.¹⁴

A realização de exames de imagem direcionados à investigação das epilepsias é de extrema importância. A ILAE propõe a realização de ressonância magnética do encéfalo com o protocolo HARNES (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences) para todos os candidatos a tratamento cirúrgico das epilepsias.¹⁵ Exames e imagem adicionais, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), também podem ser úteis em casos selecionados.

Após o VEEG e a investigação por imagem, o paciente deve ser submetido à avaliação neuropsicológica (ANP) para que as funções cognitivas sejam avaliadas e o risco-benefício de um possível prejuízo funcional pós-operatório seja ponderado.¹⁴

Em 20% a 30% dos casos, a investigação não invasiva não permite identificar a zona epileptogênica, mas técnicas avançadas com implantação de eletrodos profundos, placas e realização de PET-SCAN cerebral podem levar a um tratamento potencialmente curativo.¹⁴

A tabela 3 lista os principais procedimentos cirúrgicos disponíveis.

Tabela 3. Procedimentos potencialmente curativos e paliativos¹⁴

Cirurgias potencialmente curativas	Procedimentos paliativos
Lesionectomias	Calosotomias
Lobectomias	Estimulação do nervo vago
Hemisferectomias	Estimulação cerebral profunda

Lesionectomia

Algumas lesões cerebrais são altamente epileptogênicas e sua ressecção proporciona elevadas chances de controle completo das crises. Entre elas, há lesões displásicas, cavernomas e tumores de baixo grau, como o tumor neuroepitelial disemбриoblástico (DNET).¹⁴

Lobectomia

São cirurgias de retirada total ou subtotal de lobos cerebrais com o objetivo de tratar epilepsias restritas a essas topografias. A epilepsia do lobo temporal secundária à esclerose hipocampal, definida pela última classificação de síndromes da ILAE como síndrome – síndrome da esclerose mesial temporal,¹⁶ é a epilepsia farmacorresistente mais comum do adulto. É a principal indicação de lobectomia, com 60% a 80% dos pacientes com controle com-

pleto das crises após a cirurgia. Lobectomias de outros lobos proporcionam bom controle de crises de maneira geral, mas o controle completo de crises é menos frequente que para pacientes com epilepsia de lobo temporal.¹⁴

Hemisferectomia

A hemisferectomia é uma abordagem indicada em doenças restritas a um dos hemisférios cerebrais. Existem múltiplas técnicas que envolvem ressecção e/ou desconexão do tecido cerebral. Déficits sensitivo-motores e visuais são esperados após o procedimento, portanto é mais indicada quando esses déficits já estão estabelecidos pela doença. Pacientes capazes de deambular antes da cirurgia frequentemente mantêm essa habilidade, mas há perda do controle motor fino.

Em geral, as funções cognitivas permanecem estáveis.¹⁴ Condições tratadas frequentemente com essa técnica são encefalite de Rasmussen e infartos cerebrais extensos, com chance de controle total das crises de 75% a 85%. Dentre as etiologias, a hemimegalencefalia apresenta menos probabilidade de sucesso.^{14,17}

Procedimentos paliativos

Calosotomias

Consiste na desconexão dos hemisférios cerebrais por meio da secção do corpo caloso. Múltiplas técnicas são descritas, incluindo secção total da sua extensão, dos dois terços anteriores ou da porção posterior. Em princípio, é indicada para crises que se manifestam com drop attacks (quedas súbitas ao solo, com muitos acidentes), mas pode ser efetiva em outros tipos de crises.

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2023 reportou 12% de controle completo das crises e 61,86% de remissão dos *drop attacks*.¹⁸

Neuromodulação

Estimulação do nervo vago

Os mecanismos pelos quais a estimulação do nervo vago reduz as crises não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que há potencialização do neurotransmissor inibitório GABA (ácido gama-aminobutírico) por ativação do núcleo do trato solitário. O estimulador é implantado do lado esquerdo para reduzir efeitos adversos secundários à inervação cardíaca.

Efeitos colaterais incluem disfonia (rouquidão), tosse e desconforto e os benefícios podem surgir em até dois anos após a implantação. Embora um pequeno percentual de pacientes evolua com controle total das crises, a maioria (43% a 64%) tem redução de 50% da frequência dos eventos.¹⁹

Estimulação cerebral profunda

Método de estimulação crônica de estruturas cerebrais profundas (núcleo anterior do tálamo possui o melhor nível de evidência). Habitualmente, reservado a pacientes com contraindicação ao uso de estimulador vagal ou que não responderam como esperado à terapia. A resposta esperada é de 60% a 80% na redução da frequência de crises.²⁰

Considerações finais

Pacientes com epilepsia que persistem com crises, apesar do uso de dois FACs adequados ao tipo de epilepsia, são considerados farmacorresistentes e devem ser encaminhados precocemente a um centro de cirurgia de epilepsia.

Existem múltiplas modalidades de tratamento cirúrgico para epilepsias com indicações específicas e resultados, em sua maioria, extremamente satisfatórios. Como são quadros muito diversos e múltiplas possibilidades de terapia, o encaminhamento não deve ser restrito por nenhuma condição clínica, neurológica nem social.

Postergar o encaminhamento ou a realização de procedimento cirúrgico em paciente com epilepsia farmacorresistente tem impacto significativo na qualidade de vida e priva o paciente de todos os benefícios de uma melhora na terapêutica.

Referências bibliográficas

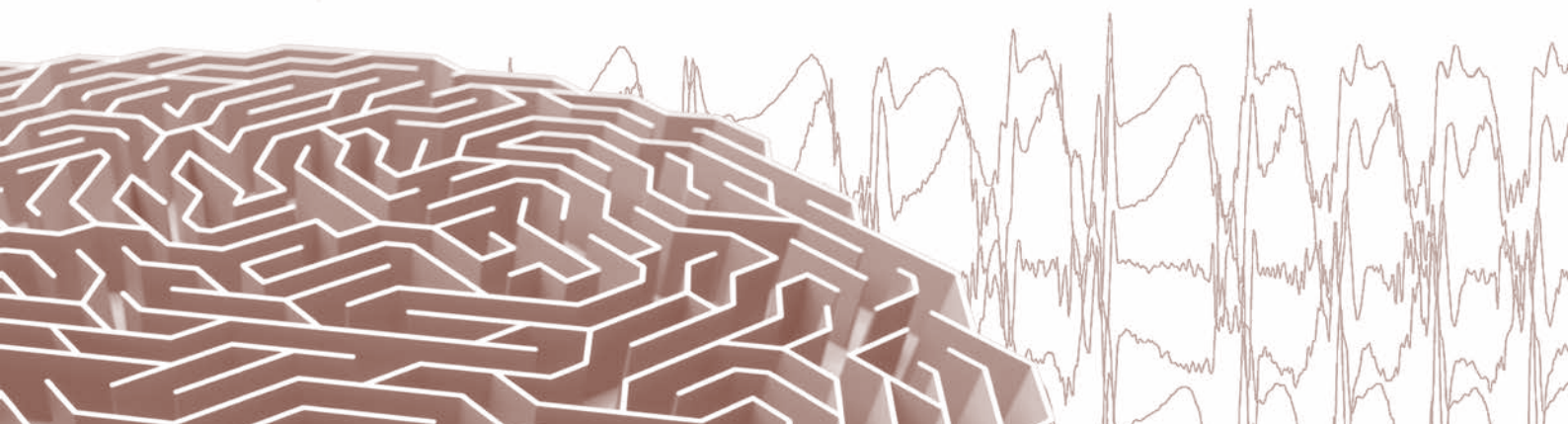
1. Yacubian EMT, Contreras-Cacedo G, Ríos-Pohl L (ed.). Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Leitura Médica, 2014.
2. Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*. 2011;378(9800):1388-95.
3. Casadei CH, Carson KW, Mendiratta A, et al. All-cause mortality and SUDEP in a surgical epilepsy population. *Epilepsy Behav*. 2020;108:107093.
4. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*. 2007;130(Pt. 2):334-45.
5. Sheikh SR, Kattan MW, Steinmetz M, et al. Cost-effectiveness of surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy in the US. *Neurology*. 2020;95(10):E1404-E1416.

6. Jehi L, Jette N, Kwon CS, et al. Timing of referral to evaluate for epilepsy surgery: Expert Consensus Recommendations from the Surgical Therapies Commission of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022;63(10):2491-506.
7. Engel J. Evolution of concepts in epilepsy surgery. *Epileptic Disord*. 2019;21(5):391-409.
8. International League Against Epilepsy. Definition of drug-resistant epilepsy (Patrick Kwan). *Epigraph*. 2010;12. Disponível em: <https://www.ilae.org/ilaepublicationissue/60319190-d5ce-11e7-944e141877632e8f/definition-of-drug-resistant-epilepsy-patrick-kwan>. Acesso em: 9 set. 2024.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
10. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):507-15.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
12. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, et al. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*. 1984;15(5):667-71.
13. Varatharajah Y, Joseph B, Brinkmann B, et al. Quantitative analysis of visually reviewed normal scalp EEG predicts seizure freedom following anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*. 2022;63(7):1630-42.
14. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. Epilepsy surgery. *Pract Neurol*. 2020;20(1):4-14.
15. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054-68.
16. Riney K, Bogacz A, Somerville E, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443-74.
17. Schmeiser B, Zentner J, Steinhoff BJ, et al. Functional hemispherectomy is safe and effective in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;77:19-25.
18. Wu X, Ou S, Zhang H, et al. Long-term follow-up seizure outcomes after corpus callosotomy: a systematic review with meta-analysis. *Brain Behav*. 2023;13(4):e2964.
19. Toffa DH, Touma L, El Meskine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: a critical review. *Seizure*. 2020;83:104-23.
20. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015;84(10):1017-25.

Dieta cetogênica para o tratamento das epilepsias

Fernando Netto Zanette

Katia Lin



Pontos fundamentais

A terapia ou dieta cetogênica (DC) corresponde a um conjunto de dietas cujo ponto fundamental é o alto teor de gorduras, teor adequado de proteínas e pobre em carboidratos com o objetivo de mimetizar os efeitos do jejum no organismo.

Seu uso é indicado em diversas doenças neurológicas, com destaque especial às epilepsias farmacorresistentes em crianças e adultos sem indicação cirúrgica.

Seu mecanismo de ação é parcialmente compreendido e envolve o efeito dos corpos cetônicos na redução da hiperexcitabilidade cerebral e risco de crises epiléticas.

A terapia é comprovadamente eficaz, com amplo espectro de ação, podendo ser utilizada com segurança em todas as idades e para a maioria das síndromes epiléticas.

Efeitos adversos tendem a ser leves, facilmente manejáveis com medidas comportamentais e costumam remitir ao longo do tratamento.

O que é dieta cetogênica?

Com seu nome relativamente abrangente, a terapia ou DC pode ser definida como um conjunto de dietas cuja característica principal é seu alto teor de gorduras, teor adequado de proteínas e pobre de carboidratos.

O objetivo da dieta é mimetizar os efeitos bioquímicos decorrentes do jejum no organismo, promovendo o catabolismo de ácidos graxos no fígado em corpos cetônicos (CCs) com consequente cetose urinária (cetonúria), além de induzir o uso de gorduras como a fonte principal de combustível celular (cetose) em detrimento da glicose.

Embora o destaque aqui seja em relação à terapêutica das epilepsias farmacorresistentes, pode-se citar os resultados promissores dessa abordagem dietética em outras enfermidades, como distúrbios metabólicos (diabetes melito tipo 2 e obesidade), doenças oncológicas e outras afecções neurológicas (doença de Alzheimer, esclerose múltipla, migrânea). Acredita-se que, ao longo dos próximos anos, muitos outros trabalhos referentes à DC em outras áreas da medicina, devam surgir.

Mecanismo de ação

De forma semelhante a alguns fármacos anticrises (FACs) antigos e modernos, o mecanismo de ação da DC na prevenção das crises epilépticas ainda não foi completamente elucidado, porém se acredita que esteja relacionado a uma gama ampla de alterações no organismo que agem de forma sinérgica para redução no risco de crises (Figura 1).



Figura 1. Possíveis mecanismos da DC.

Deve-se destacar o efeito antiepiléptico dos corpos cetônicos *per se* em conjunto com a redução da glicemia. A substituição da fonte primária energética da glicose por CCs (acetoacetato, acetona e beta-hidroxibutirato, os quais podem ser mensurados no soro e na urina) age, de forma incisiva, no metabolismo neuronal (incluindo a função mitocondrial) e na atividade sináptica, com glicólise e aumento da atividade do ciclo de Krebs. Esse mecanismo postula que a glicose – prontamente disponível para os neurônios, cuja difusão através da barreira hematoencefálica é bastante facilitada – é indispensável para o início da atividade epileptiforme. Dessa forma, a DC, ao reduzir a disponibilidade da glicose, também diminui o ritmo de consumo neuronal e da perpetuação das crises.

A maior efetividade e função mitocondrial desse estado acarreta aumento na produção de ATP, o qual ativa os canais de potássio ATP-sensíveis (KATP) e reduz, em contrapartida, a excitabilidade neuronal. Sabe-se também que um dos CCs, o acetoacetato, inibe os canais de cálcio voltagem-dependentes (VDCC) e reduz as correntes excitatórias pós-sinápticas associadas à atividade epileptogênica e, logo, inibe as crises *in vivo*.

Outro mecanismo postulado é o aumento da síntese do neurotransmissor inibitório GABA (pela redução na concentração de aspartato) – exercendo efeitos inibitórios na iniciação da crise – e do neurotransmissor adenosina A1, possuindo também atividade de inibição das crises, além de reduzir os níveis do neurotransmissor excitatório glutamato.

Por fim, outros possíveis mecanismos incluem a modulação da microbiota intestinal e a diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias.

Os principais mecanismos no controle das crises se encontram sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Principais mecanismos de ação da DC

Principais mecanismos de ação da DC no controle das crises epilépticas
Aumento da síntese do GABA com conseqüente incremento da atividade GABAérgica
Aumento da atividade dos canais de potássio ATP-sensíveis e voltagem-dependentes, levando à hiperpolarização da membrana neuronal
Aumento da inibição neuronal adenosina-mediada
Redução da captação do glutamato pelas vesículas sinápticas, resultando em redução da transmissão glutamatérgica

Um breve resumo da DC e sua história podem ser vistos na figura 2.

Uma breve história da dieta cetogênica

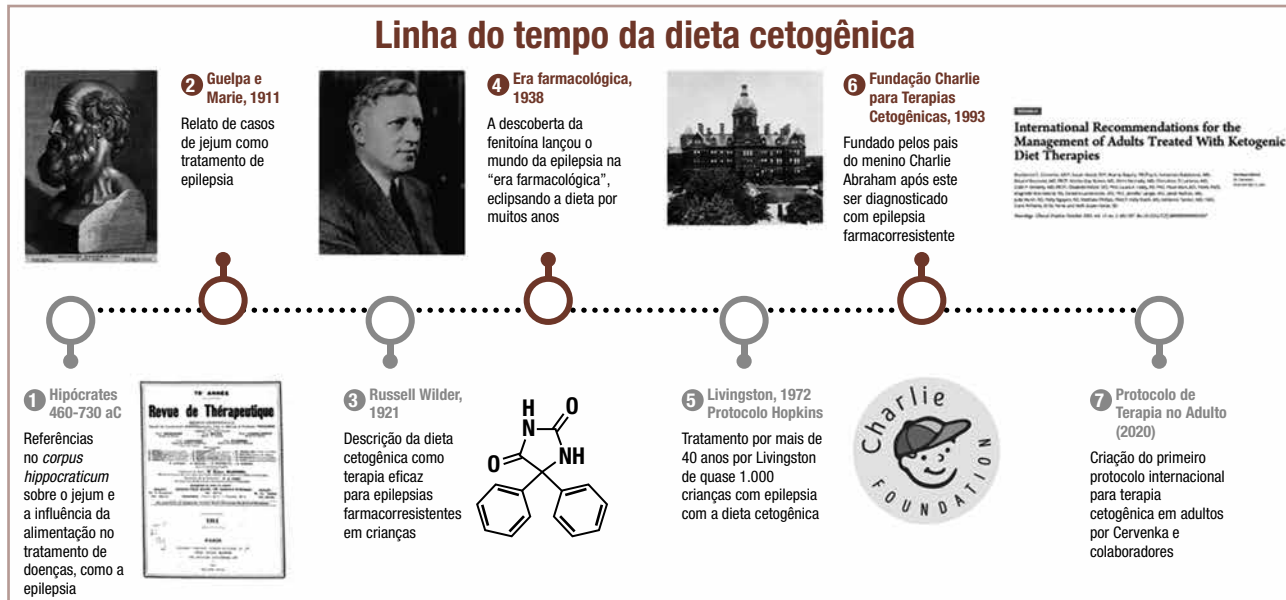


Figura 2. A dieta cetogênica ao longo dos séculos.

A DC foi relatada pela primeira vez, de forma sistemática, como uma alternativa terapêutica eficaz para crianças com epilepsias farmacorresistentes em 1921, pelo médico americano Russell M. Wilder, da *Mayo Clinic*, em Minnesota, nos Estados Unidos. Embora a aplicação da dieta nos moldes como é conhecida atualmente tenha pouco mais de 100 anos, há diversas referências à eficácia do jejum no tratamento das epilepsias há mais de dois mil anos, podendo ser visto desde a Bíblia (*Novo Testamento*, Mateus 17:14-21) até o pai da Medicina, Hipócrates, o qual descrevia, na coleção hipocrática (*Corpus hippocraticum*; Figura 3), a “purificação” do corpo por meio do jejum como a única medida no tratamento das epilepsias no século V a.C.



Figura 3. *Corpus hippocraticum*.

Em 1911, por exemplo, pouco antes da descrição da DC por Wilder, os médicos parisienses Guillaume Guelpa e Auguste Marie descreveram e publicaram o primeiro relato mais atual do uso do jejum para o tratamento das epilepsias.

Em 1925, M. G. Peterman determinou os cálculos da DC com valores bastante similares aos utilizados hoje: 1 g de proteína por kg/peso corpóreo em crianças, 10 a 15 g de carboidratos por dia e o restante das calorias em gordura. Além do controle de crises, Peterman notou melhoras comportamental e cognitiva nos pacientes.

A DC foi amplamente utilizada ao longo das décadas de 1920 e 1930, embora, após a descoberta da fenitoína em 1938, a atenção rapidamente tenha mudado para os novos fármacos promissores no tratamento da epilepsia - afinal, exigiam esforços muito menores dos pacientes em relação à dieta. Dessa maneira, uma nova era de terapia medicamentosa para a epilepsia começou e a DC foi deixada de lado. Em 1971, o médico Peter Huttenlocher, na Universidade de Chicago, introduziu uma dieta com triglicerídeos de cadeia média, permitindo menos restrição dietética na tentativa de tornar a DC clássica mais palatável.

De forma concomitante a esse período, em 1970, Robert C. Atkins desenvolveu uma dieta cujo objetivo era a perda de peso com ingestão restrita de carboidratos. Posteriormente, seria também empregada no tratamento das crises epiléticas. Em 2006, essa dieta foi formalmente cunhada como dieta de Atkins modificada (DAM).

O surgimento crescente de novos FACs, no entanto, fez muitos profissionais e pacientes optarem pela tentativa medicamentosa em detrimento às terapêuticas dietéticas e a DC e suas variantes permaneceram esquecidas por longos anos. Com o avanço tecnológico, o número de FACs comercialmente disponíveis evoluiu, mas as taxas de farmacoresistência seguiram estáveis nas últimas décadas. A partir da década de 1990, no entanto, houve o ressurgimento da DC com grande apoio de organizações da sociedade civil e da mídia, quando novas modalidades dietoterápicas foram desenvolvidas, ampliando suas potenciais indicações.

Nos tempos da era digital, o papel da telemedicina se destacou de forma essencial, especialmente em meio à pandemia do SARS-COV2 (Covid-19), no acompanhamento e na monitorização dos pacientes em uso da DC.

Tipos de dieta cetogênica

A composição da DC é diversa e varia de acordo com a região onde é empregada, de forma a se adequar à cultura, à religião e ao clima locais. Apesar disso, há três variantes (além da DC clássica) bem estabeleci-

das, as quais foram surgindo em virtude de tentativas, ao longo dos anos, de tornar essa terapia mais palatável e tolerável e manter, ao mesmo tempo, níveis semelhantes de eficácia. A seguir, e também na tabela 2, essas dietas serão listadas em ordens decrescente de restrição dos carboidratos e eficácia e crescente de tolerabilidade.

- 1 **DC clássica (DCC):** dieta rica em gorduras, moderada em proteínas e pobre em carboidratos, com índice cetogênico (relação de gordura em gramas:carboidrato + proteínas combinadas em gramas) de 3-4:1. Essa é a dieta mais empregada na infância.
- 2 **Dieta de triglicerídeos de cadeia média (DTCM):** praticamente em desuso.
- 3 **Dieta de Atkins modificada (DAM):** índice cetogênico de 1-2:1 e ingestão máxima de até 20 g/dia de carboidratos. Atualmente, essa é a dieta mais utilizada por adolescentes e adultos.
- 4 **Dieta de baixo índice glicêmico (DBIG):** ingesta de até 40 a 60 g/dia de carboidratos com índice glicêmico inferior a 50 (contribuindo para 10% do consumo calórico total), sendo a quantidade restante de calorias dividida majoritariamente entre gorduras (60%) e proteínas (30%). Essa dieta é menos utilizada por adultos.

Indicações e vantagens da dieta cetogênica e suas variantes

Os primeiros marcos da DC foram observados na população pediátrica, em razão, principalmente, das diversas síndromes epilépticas severas da infância. Sua eficácia comprovada e de amplo espectro permite redução significativa de crises (definida como superior a 50%) em até 85% das crianças após três meses de tratamento, além de mostrar-se útil para a maioria das condições epilépticas. Ao longo dos anos, seu uso vem sendo estendido gradativamente a todas as idades, com resultados igualmente promissores: a eficácia clínica em adultos varia de 13% a 70% (média de 42%), ao passo que a adesão varia de 38% a 56% (média de 45%).

As principais vantagens da DC – que vão muito além do controle das crises – estão descritas na tabela 3.

Tabela 2. Requerimento diário comparativo da dieta normal em relação à DC e suas variantes

	Gordura	Carboidratos	Proteínas	Cálculo calórico	Cálculo dos fluidos	Internação	Pesagem dos alimentos	Jejum
Dieta normal	20-35%	50-70%	15-20%	Não	Não	Não	Não	Não
DCC	90%	2-4%	6-8%	Sim	Sim	Sim/não	Sim	Sim/não
DAM	60-65%	20-30%	10-20%	Não	Não	Não	Não	Não

Tabela 3. Principais vantagens da DC e suas variantes no tratamento das epilepsias

Principais vantagens da DC e suas variantes no tratamento das epilepsias
Podem ser iniciadas rapidamente e apresentar um efeito quase imediato (em dias ou semanas)
Terapêutica de amplo espectro, sendo útil em diversas síndromes epilépticas
Eficácia e segurança comprovadas e bem estabelecidas por diversos estudos clínicos nas populações pediátrica e adulta
Custo reduzido em relação às outras alternativas terapêuticas para epilepsias farmacorresistentes, como cirurgia de epilepsia e neuroestimulação
Possíveis efeitos benéficos em outros aspectos além das crises epilépticas, a exemplo de comorbidades cognitivas, psiquiátricas, neurobiológicas e sociais
Possível efeito sinérgico em associação aos FACs
Pode levar à perda de peso, à redução do risco cardiovascular e ao controle do diabetes tipo 2
Ampla disponibilidade dos alimentos tanto em países desenvolvidos quanto em países com recursos limitados
Empoderamento do paciente em relação à própria doença, o qual passa a sentir mais controle e participação ativa no tratamento de suas crises

Síndromes epilépticas com impacto altamente positivo pela dieta cetogênica

A DC destaca-se como o tratamento de escolha para algumas condições neurometabólicas, a exemplo da síndrome de deficiência do transportador de glicose do tipo 1 (GLUT-1) e deficiência de piruvato desidrogenase. Na tabela 4, constam as principais condições epilépticas que se beneficiam acima de 70% a mais do que a média de resposta à DC – a qual é definida como redução superior a 50% das crises do paciente. Nessas situações, o emprego da DC como alternativa terapêutica tende a ter excelente relação custo-benefício pelo controle adequado das crises com consequente melhora da qualidade de vida, devendo sempre ser uma opção a ser considerada pelo profissional da saúde.

Contraindicações da dieta cetogênica

As principais condições que a contraindicam de forma absoluta são doenças genéticas e erros inatos do metabolismo que impossibilitam a digestão e/ou a metabolização adequada das gorduras ingeridas. Os principais exemplos se encontram listados na tabela 5.

Tabela 4. Síndromes e situações específicas com alto impacto positivo pelo emprego da DC

Síndromes e situações específicas com alto impacto positivo pelo emprego da DC
Bebês e crianças em alimentação exclusiva por fórmula
Deficiência de piruvato desidrogenase
Doenças mitocondriais do complexo I
Esclerose tuberosa
Espasmos epiléticos infantis
Síndrome epilética relacionada à infecção febril (FIRES)
Síndrome de Angelman
Síndrome de deficiência do transportador de glicose tipo I (GLUT-I)
Empoderamento do paciente em relação à própria doença, o qual passa a sentir mais controle e participação ativa no tratamento de suas crises

Tabela 5. Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da DC

Erros inatos do metabolismo que contraindicam o uso da dieta cetogênica
Deficiência primária de carnitina
Deficiência de carnitina palmitoil transferase I ou II
Deficiência da carnitina translocase
Defeitos da betaoxidação
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia curta
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia média
Deficiência da acil-desidrogenase de cadeia longa
Deficiência da 3-hidroxiacil-coenzima D de cadeia média
Deficiência da 3-hidroxiacil-coenzima D de cadeia longa
Deficiência da piruvato carboxilase
Porfirias

Outras situações consideradas contraindicações relativas, nas quais deve ser avaliado o risco-benefício da aplicação da dieta, incluem: incapacidade de manter nutrição adequada com a DC (incluindo anorexia), candidatos aguardando cirurgia de epilepsia comprovadamente eficaz para o controle das crises, falta de adesão à dieta, fatores de risco cardiovascular (como infarto agudo do miocárdio), histórico de diabetes, nefrolitíase, pancreatite, insuficiência hepática, colecistectomia, osteopenia/osteoporose e hipotensão ortostática.

Efeitos adversos e seus cuidados

O conhecimento dos possíveis efeitos adversos (EAs) da DC é fundamental ao profissional da saúde com vistas não apenas a identificar as principais medidas para manejá-los, mas também conseguir orientar e tranquilizar os pacientes quando estes ocorrem. Um ponto-chave da DC é que os EAs, quando presentes, são leves e toleráveis para a maioria dos casos, remetendo com o tempo ou a suspensão da dieta. Dentre eles, os mais relevantes dizem respeito a efeitos gastrointestinais (náusea e vômitos, refluxo gastroesofágico, constipação ou diarreia, flatulência), constitucionais (fraqueza, letargia) e endocrinometabólicos (irregularidade menstrual, nefrolitíase, acidose metabólica, perda ponderal, hiperuricemia, osteopenia e hiperlipidemia). Alguns efeitos colaterais importantes e medidas indicadas para seu manejo se encontram sintetizados na tabela 6.

Tabela 6. Efeitos colaterais mais relevantes da DC e suas possíveis soluções

Efeitos colaterais mais relevantes da DC		
	EAs	Manejo
Comuns	Constipação	Hidratação, mais ingestão de fibras, uso de polietilenoglicol
	Diarreia	Hidratação, ajuste da dieta
	Refluxo gastroesofágico	Maior fracionamento das refeições ao longo do dia
	Queda de cabelo	Utilização de polivitamínicos contendo zinco
	Acidose	Hidratação, maior fracionamento das refeições, mais ingestão de glicose (suco)
Esporádicos	Litíase renal	Hidratação, alcalinização da urina (uso de citratos), litotripsia (casos indicados)
	Retardo no crescimento ou perda ponderal	Manutenção ou aumento da ingestão calórica
	Hipovitaminose D	Reposição de vitamina D
	Hiperlipidemia	Aumento de gorduras insaturadas, uso de estatinas
Raros	Deficiência de carnitina	Reposição de carnitina
	Pancreatite	Suspensão da dieta
	Osteoporose	Reposição de cálcio e vitamina D, atividade física e mais exposição solar
	Cardiomiopatia (deficiência de selênio)	Reposição de selênio ou suspensão da dieta

Cuidado especial deve ser dado à possibilidade de deficiência vitamínica e de minerais em razão da restrição de carboidratos, como hipovitaminose D, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiência de zinco e de selênio, facilmente manejáveis por meio da utilização de suplementos alimentares.

Introdução e monitorização da dieta cetogênica

Em contraste aos primeiros métodos da DC, atualmente não é mais necessária a internação hospitalar para a introdução da terapia, contanto que a pessoa com epilepsia (PCE) e seus familiares estejam muito bem orientados sobre todos os aspectos da dieta. Frisa-se que tal orientação deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar contando com, no mínimo, os seguintes profissionais: um médico neurologista (adulto ou infantil) e um nutricionista familiarizados e experientes na aplicação da DC. Embora não obrigatória, a presença de um psicólogo na equipe com os mesmos conhecimentos referentes à dieta também é recomendada, dados os impactos psicossociais decorrentes das mudanças e concessões com o novo estilo alimentar. As principais recomendações ao início da dieta se encontram presentes na tabela 7.

Tabela 7. Recomendações para o início da DC

Recomendações para o início da DC	
Aconselhamento	<p>Discutir com paciente e familiares sobre o impacto da dieta na redução de crises, na cognição e no uso de medicamentos</p> <p>Alinhar expectativas e realidade com o emprego da terapia</p> <p>Determinar potenciais barreiras psicossociais e financeiras que possam limitar a DC, bem como soluções possíveis</p> <p>Revisar os FACs e outros medicamentos visando a quantificar os carboidratos presentes na formulação</p> <p>Orientar os envolvidos sobre a dieta</p>
Avaliação nutricional	<p>Peso usual, altura e peso ideal para altura</p> <p>Circunferência cefálica (bebês e lactentes)</p> <p>Determinar o índice de massa corporal (IMC), quando apropriado</p> <p>Diário nutricional: recordatório alimentar de três dias, preferências nutricionais, alergias, aversões e intolerâncias</p> <p>Uso de fórmulas estabelecidas (infantil, oral, enteral ou combinação)</p> <p>Determinação de qual variante da dieta utilizar (clássica, Atkins modificada)</p> <p>Cálculo de calorias, fluidos e contagem de carboidratos</p> <p>Suplementação de microelementos</p>
Avaliação laboratorial pré-dieta	<p>Hemograma completo com plaquetas</p> <p>Eletrólitos com bicarbonato, proteínas totais, cálcio</p> <p>Enzimas hepáticas e função renal (incluindo albumina, ureia e creatinina)</p> <p>Dosagem sérica de lipídeos</p> <p>Carnitina sérica</p> <p>Vitamina D</p> <p>Urinalise</p> <p>Níveis séricos de medicamentos (caso necessário)</p> <p>Eletroencefalograma</p> <p>Ressonância magnética de encéfalo</p> <p>Eletrocardiograma (se histórico de doença cardíaca)</p>

No que diz respeito à monitorização contínua do tratamento, alguns requisitos mínimos, que incluem dados clínicos e laboratoriais, devem ser levados em conta, conforme presentes na tabela 8. Tais requisitos podem ser divididos em dois tempos principais: a fase pré-dieta (antes do início do tratamento em si) e o acompanhamento de rotina. Dentre os diversos objetivos dessa monitorização, salientam-se a avaliação da adesão à dieta (por meio, por exemplo, da dosagem de cetonemia de forma seriada) e a avaliação de EAs.

Tabela 8. Recomendações para o acompanhamento da DC

Recomendações para o acompanhamento da dieta	
Registro nutricional	Peso, altura, IMC Circunferência cefálica (bebês e lactentes) Revisar a dieta (calorias, fluidos e proteínas) Avaliar a adesão à dieta Ajustar a dieta visando a melhor adesão e controle de crises
Avaliação médica	Eficácia da dieta Avaliação dos medicamentos (neurologista) EAs da dieta Redução de FACs (se possível) Avaliar a necessidade de continuar a dieta Eletroneurograma (se a dieta for descontinuada)
Avaliação laboratorial mínima	Hemograma, eletrólitos (incluindo bicarbonato, proteínas totais e cálcio), função renal e enzimas hepáticas, vitamina D, colesterol total e frações, carnitina total e livre, urinálise, selênio Nível sérico de FACs (se necessário)
Complementar/opcional	Nível sérico de beta-hidroxiacetato Creatinina e cálcio urinários Zinco e cobre Ultrassonografia renal Eletroneurograma Densidade mineral óssea (DEXA) após dois anos de dieta

Quanto à periodicidade do acompanhamento, recomenda-se uma primeira consulta após um mês do início da dieta, sendo as consultas subsequentes realizadas a cada três meses no primeiro ano da dieta.

Uma vez que a DC promove restrição principalmente de carboidratos e alguns alimentos, a deficiência de vitaminas, sais minerais e outros micronutrientes é um achado invariavelmente frequente se não adequadamen-

te assistido. Dessa maneira, orienta-se a suplementação sustentada a todas as PCEs submetidas a tratamento (Tabela 9). Um ponto fundamental que deve ser frisado é que todo e qualquer suplemento indicado a PCEs em DC deve estar em formulações livres de carboidratos, com vistas a não interferir no efeito da dieta.

Tabela 9. Suplementação recomendada aos pacientes em DC

Suplementação recomendada aos pacientes em DC	
Recomendações gerais	Polivitamínicos e poliminerais (especialmente contendo selênio) Cálcio e vitamina D (requisitos mínimos diários)
Suplementação opcional adicional	Vitamina D acima dos requisitos mínimos diários Citrato oral Laxativos (como óleo mineral ou supositório de glicerina) Selênio, magnésio, zinco, fósforo, ferro e cobre Carnitina Triglicerídeos de cadeia média ou óleo de coco Sal (para maiores de 1 ano de idade)

Considerações finais

A DC se mostra uma terapia eficaz, de amplo espectro, podendo ser empregada com boa margem de segurança em pacientes com epilepsias farmacorresistentes de todas as idades, especialmente às epilepsias não candidatas à abordagem cirúrgica. Algumas questões, no entanto, seguem sem uma resposta clara: eficácia e tolerabilidade a longo prazo (período superior a um a dois anos), impacto metabólico na terapia sustentada (saúde óssea e cardiovascular, obesidade, síndrome metabólica, cognição), possibilidade de uso como monoterapia inicial, impacto econômico e na qualidade de vida em grande escala, influência sobre a saúde hormonal, ciclo menstrual e gestação ou concepção. Essas e outras perguntas que possam surgir necessitarão de estudos posteriores para melhor elucidção, algo que, talvez, venha acontecer nos próximos anos graças ao interesse crescente e aos resultados animadores da DC.

Referências bibliográficas

1. Ruan Y, Chen L, She D, et al. Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(9):1234-44.
2. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(6):1099-109.
3. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD001903.

4. Christensen MG, Damsgaard J, Fink-Jensen A. Use of ketogenic diets in the treatment of central nervous system diseases: a systematic review. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(1):1-8.
5. Liu H, Yang Y, Wang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: a meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018;3(1):9-17.
6. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al.; Charlie Foundation; Matthew's Friends; Practice Committee of the Child Neurology Society. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.
7. Cervenka MC, Wood S, Bagary M, et al. International recommendations for the management of adults treated with ketogenic diet therapies. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(5):385-97.
8. Lima MC, Sander M, Lunardi MS, et al. Challenges in telemedicine for adult patients with drug-resistant epilepsy undergoing ketogenic diet treatment during the COVID-19 pandemic in the public healthcare system in Brazil. *Epilepsy Behav*. 2020;113:107529.

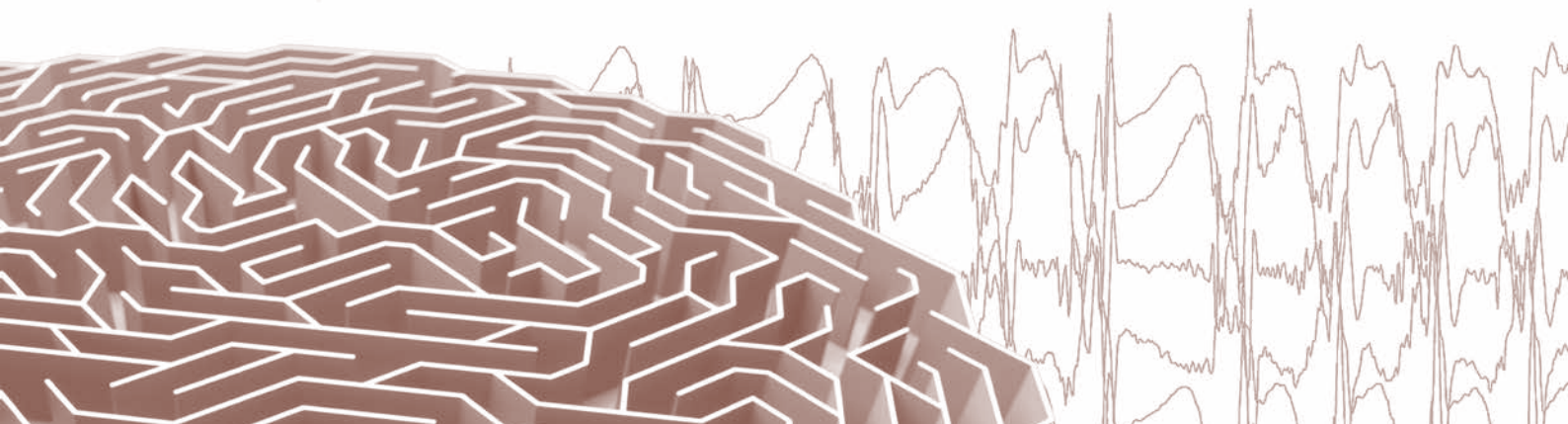
Crises epilépticas no ambiente hospitalar

Nadson Bruno Serra Santos

Lucas Scárdua Silva

Lécio Figueira Pinto

Clarissa Lin Yasuda



Introdução

Crises sintomáticas agudas no ambiente hospitalar são comuns (ocorrem em diversas especialidades) e são causas frequentes de solicitação de interconsulta neurológica. Tais crises exigem cuidados específicos, pois aumentam a morbimortalidade e o tempo de internação.

Nesse cenário, surgem questionamentos como:

- Toda crise deve ser tratada?
- Por quanto tempo o paciente usará um fármaco anticrise (FAC)?
- Qual é a classificação correta: crise sintomática aguda ou epilepsia?

Sendo assim, sempre que se estiver diante de uma crise sintomática aguda, será necessário entender a causa da internação, quais as comorbidades, o uso de medicações no período, bem como medicações de uso prévio. Tais informações são necessárias para compreender os mecanismos que podem estar envolvidos na geração de crises. A presença de alterações estruturais do cérebro, sejam congênicas (displasia cortical ou sequela de infartos perinatais), sejam adquiridas (acidente vascular cerebral [AVC], outras lesões cerebrais), bem como de diversas alterações sistêmicas (inflamatórias, infecciosas ou metabólicas), pode causar disfunção da barreira hematoencefálica e reduzir o limiar convulsivo.

Dessa forma, conhecer a fisiopatologia, os medicamentos e as eventuais particularidades de cada evento é fundamental para que o manejo seja adequado e proporcione o melhor desfecho para o paciente.

Neste capítulo, serão ilustradas algumas situações reais comuns em ambiente hospitalar e descritas as etapas para investigar a origem da crise e como pode ser realizado o tratamento.

Exemplo de situações com resumo epidemiológico

O impacto de condições não neurológicas como desencadeantes de crises epiléticas vem sendo estudado desde o século passado. Um dos estudos mais antigos mostrava que aproximadamente 12,3% dos pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva apresentavam algum sintoma neurológico (crise epilética, AVC e encefalopatia metabólica ou hipóxico-isquêmica) – aproximadamente 28% desse subgrupo apresentou crise epilética.

Estudos mais recentes sugerem que na população acima de 65 anos aproximadamente 25% a 30% do primeiro episódio de crise pode ser secundário a uma outra causa sistêmica (Tabela 1).^{1,2}

Tabela 1. Causas potenciais de crise

Disfunção orgânica
Sepse
Hepatopatia, insuficiência renal
Diálise e distúrbios eletrolíticos (glicose, Na, Ca)
Encefalopatia isquêmica, hipóxica ou hipertensiva
Uso de antidepressivos, simpaticomiméticos (fármacos que alteram o limiar convulsivo)
Pós-operatório
Relacionado à anestesia
Abstinência inadvertida de drogas; álcool; hipoglicemia
Doença sistêmica com agudização no pós-operatório (porfiria)
Tratamento intensivo
Meningite
Encefalite
Privação de sono
Unidade de emergência
Relacionada a álcool
Drogas ilícitas (cocaína, MDMA)
Outras infecções (HIV, malária)
Uso irregular de FACs
Exposição a toxinas (monóxido de carbono)
Traumatismo cranioencefálico
Pacientes oncológicos e transplantados
Metástases nos sistema nervoso central
Infecção oportunista
Terapia imunossupressora (ciclosporina, tacrolimus)
Relacionada à quimioterapia

Crises e encefalopatias

Encefalopatias podem se apresentar com diversas manifestações de crises.³ O entendimento da sua causa é fundamental para melhor caracterizar a fenomenologia e o tipo da crise.

A síndrome pós-anóxica, descrita em 1963 por Lance e Adams, descreve um quadro de mioclonias que ocorrem espontaneamente ou ao se realizar um movimento. As crises acontecem em contexto de pacientes que apresentaram parada cardiorrespiratória e foram ressuscitados, mas sofreram injúrias de predomínio cortico-subcortical, que geram abalos mioclônicos associados a algum grau de confusão mental ou mesmo coma, esses pacientes podem apresentar mioclonias não epiléticas.⁴ Nesse cenário, valproato, levetiracetam e clonazepam são as principais escolhas terapêuticas.⁵

Encefalite autoimune: quando suspeitar?⁶

Paciente de 83 anos foi admitido na unidade de emergência com relato de perda súbita de consciência, evoluindo com crise tônico-clônica bilateral, que durou 40 minutos. A crise foi abortada após a equipe do Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) sedá-lo com midazolam e proceder à intubação orotraqueal. Após o manejo do estado de mal epilético, o paciente despertou e a família relatou quadro de alteração comportamental com início há dois meses, associado à perda ponderal.

Diante da história clínica, há uma síndrome epilética associada a síndrome cognitivo-comportamental, ambas de início agudo/subagudo. Deve-se investigar encefalite diante de um paciente que nunca teve crise antes? A resposta é sim! Diante da suspeita de encefalite, o neurologista deve ser chamado com urgência para avaliação e investigação.

Com o avanço da imunologia, têm sido identificados rotineiramente diversos anticorpos que podem estar associados a crises epiléticas, alteração comportamental e outros estigmas clínicos; esses últimos podem ajudar a elucidar o quadro.⁶ Estudos populacionais elencam infecções virais como a causa mais comum de encefalites, seguidas de encefalomielite disseminada aguda (ADEM, que geralmente se manifesta após infecção), e, em terceiro lugar, encefalites autoimunes (ainda muito subdiagnosticadas).⁷

É importante ressaltar que algumas encefalites autoimunes já apresentam correlação estabelecida com neoplasias (como cânceres de mama e ovário).⁸ Diante da suspeita de encefalite, a conduta deve incluir coleta de

liquor, realização de ressonância magnética de crânio, exame de eletroencefalograma e investigação do possível sítio da neoplasia primária (pulmão, trato gastrointestinal, tireoide, mama, trato geniturinário, entre outros).⁸

O tratamento clínico é baseado em imunossupressão com pulsoterapia que pode ser associado a plasmaférese, imunoglobulina e rituximabe.⁷ O tratamento da neoplasia é essencial para o controle dos sintomas.

No entanto é importante notar que frequentemente a manifestação de encefalite pode anteceder o diagnóstico de neoplasia em anos.

Crise e distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos

Paciente de 58 anos, submetido a transplante hepático, apresentou-se no pós-operatório imediato com abalos mioclônicos. A equipe da Neurologia foi imediatamente acionada e iniciou levetiracetam para o controle de crises. Após estabilização clínica, foram solicitadas eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio, ambas sem alterações; no entanto, o paciente não despertou. Exame neurológico não teve alterações, a despeito do coma. Qual será o próximo exame?

A equipe assistente decidiu revisar o prontuário e identificou uma variação nas dosagens de sódio de 27 mEq em 24 h (limite esse que não deve ultrapassar 10 mEq em 24 h). Em discussão com a Neurologia, optou-se por prosseguir investigação com ressonância de crânio que evidenciou extensa mielinólise pontina.

O sódio é o grande responsável pela homeostase celular (principalmente no controle da osmolaridade do neurônio) e grandes variações podem resultar em lesão direta, que se manifesta com crise ou mesmo morte celular, como foi o caso anteriormente descrito.

Um estudo de prevalência de crises associadas à hiponatremia conduzido por Halawa et al.⁹ mostrou que 3 de 120 (2,5%) com sódio sérico de 115 a 119 mEq/L, e 3 de 54 (5,4%) com sódio sérico de 110 a 114 mEq/L apresentaram crises. Os dados sugerem que quanto menor o nível sérico do sódio, maior o risco de crise epilética (a maioria do tipo tônico-clônico bilateral).

Insuficiência hepática: quando comparados com pacientes sem cirrose, pacientes com cirrose apresentam mais fatores de risco para crise, mais chance de crise epilética e mais lesão cerebral traumática e infecções do SNC. Durante o seguimento, a população com cirrose também apresenta mais crises e alguns evoluem até para estado de mal epilético. Esse dado corrobora a hipótese de que no contexto de agudização da insuficiência

hepática há um estado pró-inflamatório que altera a barreira hematoencefálica e predispõe a mais atividade epileptiforme e mais risco de crise.

Na população hepatopata com crises e/ou epilepsia, deve-se priorizar a escolha de fármacos que não sofrem metabolização hepática, sendo levetiracetam a primeira escolha. A gabapentina e a pregabalina são opções disponíveis, mas com menos potencial de controle de crises. Fenitoína, lamotrigina, carbamazepina e oxcarbazepina devem ter os níveis séricos monitorados, mas não são contraindicadas. Destaca-se o papel da fenitoína, que apresenta alta metabolização hepática e, no contexto de insuficiência hepática grave, pode ter seus níveis mais elevados, dada a menor produção de albumina e competição com a bilirrubina.

Os demais fármacos são contraindicados, especialmente o ácido valproico, que possui efeito hepatóxico. Embora seja indicado para crises mioclônicas, não se deve utilizá-lo em pacientes em pós-operatório recente de transplante hepático. Deve-se evitar fenobarbital e benzodiazepínicos pelo efeito sedativo e potencial toxicidade associada.

Nefropatas na fase aguda, crônica e intercorrências associadas à diálise (o assunto foi abordado no capítulo 11 e também será no 21)

O paciente portador de doença renal crônica, seja dialítica ou não, possui um quadro de distribuição de volume e excreção de fármacos diferente daquele da população geral, sendo esse entendimento fundamental tanto para o paciente com epilepsia como para aquele que se manifesta com crise no cenário de agudização da função renal, com uremia ou mesmo quando em diálise, e passa por rápidas mudanças de osmolaridade.

A farmacocinética e a farmacodinâmica dos FACs precisam ser revistas com atenção para que o paciente alcance o controle de maneira adequada. FACs com alta ligação proteica (carbamazepina, fenitoína e valproato) apresentam pequena variação dos níveis séricos, pois são pouco dialisáveis. No entanto, FACs com baixa ligação (fenobarbital, topiramato, levetiracetam, vigabatrina e gabapentina) apresentam uma queda importante dos níveis séricos ao final da diálise, sendo necessária uma dose de reposição imediatamente após o término da sessão para restabelecer níveis séricos da medicação.

Até um terço dos pacientes com encefalopatia urêmica pode apresentar crise epiléptica (mioclônicas, focal, tônico-clônica bilateral e *status*). Há vários mecanismos envolvidos na ocorrência de crises, do o acúmulo de

ácidos orgânicos tóxicos e complicações urêmicas a hipertensão e hipervolemia. A identificação precoce desses fatores é fundamental para o tratamento imediato e a prevenção de crises.

As complicações podem ser diversas, entre elas hipertensão maligna, quadros vasculares (hemorragia subdural e intraparenquimatosa) e síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRESS), caracterizada por dor de cabeça, turvação de distúrbios sensoriais e visuais.

Caso clínico

Paciente do sexo masculino, 22 anos de idade, foi levado ao pronto-socorro pela mãe após apresentar o primeiro episódio de crise tônico-clônica bilateral, com duração de um minuto, com liberação esfínteriana e pós-ictal com confusão. Na avaliação inicial, estava sonolento, sem déficits focais e com pressão arterial sistólica igual a 250 mmHg.

Apresentava história progressiva de lúpus eritematoso sistêmico com quadro de nefrite lúpica, controlados até aquele momento. O paciente foi internado, tendo sido realizada tomografia computadorizada de crânio, que mostrou múltiplas lesões hipodensas de predomínio em córtex occipital. O liquor não mostrou alterações.

A equipe de Neurologia avaliou o paciente e aventou a hipótese de síndrome PRESS, tendo em vista o descontrole pressórico e a história progressiva, somados à agudização da função renal. Iniciou-se tratamento com levetiracetam 500 mg, de 12/12 h. Durante a internação em unidade de terapia intensiva para controle da pressão arterial, foi submetido à sessão de hemodiálise por piora da função renal. No seguimento, foi descartada atividade lúpica no SNC e ele não apresentou recorrência de crises. Recebeu alta em uso de levetiracetam, com proposta de desmame após três meses, de acordo com evolução e exames de seguimento.

Quando suspeitar de estado de mal não convulsivo? Como manejar?¹⁰

Enquanto a identificação de *status epilepticus* convulsivo é fácil, a identificação de estado de mal não convulsivo (EMNC) é bem mais complexa, já que não ocorrem alterações motoras proeminentes.¹¹ O estado de mal não convulsivo ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva que realizam monitoração contínua com EEG.¹¹ Os sinais e sintomas são variados, sutis e pouco específicos (Tabela 2).^{11,12} Sua presença durante o exame neurológico deve ser considerada suspeita para possível diagnóstico de EMNC.

Tabela 2. Características clínicas sugestivas de EMNC^{11,12}

Alteração do estado mental (confusão, letargia, coma)
Alterações de memória
Alterações de linguagem
Mioclônias
Alterações de comportamento
Ansiedade, agitação e <i>delirium</i>
Sinais extrapiramidais
Alucinações
Desvio ocular, nistagmo, hippus
Disfunção autonômica
Movimentos sutis de face e língua

O exame de EEG confirma o diagnóstico com a presença de um padrão compatível com crise eletrográfica com duração de dez minutos (ou mais) ou presente em 20% ou mais de um traçado de 60 minutos.¹¹ O exame de EEG é essencial para o diagnóstico, já que os sinais clínicos são sutis e inespecíficos.^{11,13} Quando a suspeição de EMNC é alta e o EEG não se encontra disponível (ou inconclusivo), um teste terapêutico com benzodiazepínico pode ser realizado.¹¹ De maneira geral, o tratamento inicial deve ser feito com benzodiazepínicos, seguido de FAC endovenoso (fenitoína, levetiracetam, lacosamida) como segunda linha.¹¹

Qual é o papel do eletroencefalograma no manejo de pacientes internados?

O EEG permanece como uma ferramenta diagnóstica essencial no cuidado de pacientes com epilepsia. Trata-se de um exame seguro, não invasivo, baixo custo, de fácil execução, duração conforme quadro clínico e indicação, que pode ser realizado a beira leito, complementando o exame neurológico e ampliando as informações já colhidas durante a anamnese. Deve-se reiterar quanto às limitações de captação de sinais corticais (em média, um terço do córtex) e à avaliação das regiões insular, opercular frontoparietal e temporal inferomedial.

Uma descarga epileptiforme tem alta especificidade para um paciente com epilepsia quando registrada no EEG. Quando as descargas epileptiformes interictais apresentam um padrão eletrográfico típico ou são frequentes em pacientes com primeira ou segunda crise não provocada, auxiliam a decidir sobre a introdução de FAC.

Aproximadamente um terço dos pacientes terá uma crise recorrente dentro de cinco anos, sendo o risco 2 a 2,5 vezes maior se associado a qualquer um dos seguintes fatores: anormalidades epilépticas no eletroencefalograma interictal (EEG); causa sintomática remota (mas com história clínica sugestiva) ou neuroimagem alterada (tumor cerebral, malformação cerebral, infecção prévia do SNC); exame neurológico anormal, incluindo achados focais e deficiência intelectual; primeira crise ocorrendo durante o sono.¹⁴

Além disso, o EEG para pacientes internados pode ajudar no diagnóstico de encefalopatias, estados de mal convulsivo e não convulsivo, crises funcionais (ou não epilépticas), entre outros.

Psiquiatria e epilepsia

Pacientes psiquiátricos certamente compõem a população com elevada exposição a FACs, sem o diagnóstico de epilepsia; isso ocorre porque muitas medicações apresentam efeito sobre o comportamento e o humor. Entretanto, alguns antipsicóticos e antidepressivos (como bupropiona) podem reduzir o limiar convulsivo, expondo o paciente a maior risco para apresentar crises epilépticas.¹⁵ Nessas situações, a atuação conjunta com a Neurologia é necessária para a escolha de uma terapia com o melhor controle possível dos sintomas psiquiátricos e menos ocorrência de efeitos colaterais.

Em revisão recente, a clozapina teve o maior risco cumulativo de crise. Clozapina e olanzapina também foram relatadas como causas de alterações epileptiformes no EEG. A risperidona aparentemente não eleva o risco, mesmo em doses mais altas.¹⁵

Questionamentos frequentes

Paciente com crise sintomática aguda: quando iniciar e parar o fármaco anticrise?¹⁶

Crises sintomáticas agudas referem-se a convulsões que ocorrem nos primeiros sete dias de um evento (infeccioso, inflamatório ou vascular). Uma crise isolada ocorre em cerca de 10% das pessoas durante a vida, o que não significa que o paciente tem epilepsia, mas o risco de uma segunda crise é de aproximadamente 33% nesse cenário. São mais comuns nos extremos da idade e no sexo masculino.

Quando se observam por faixa etária, infecções do SNC e traumatismo craniano são as principais causas entre 1 e 14 anos. Em homens adultos jovens, a abstinência de álcool e o traumatismo craniano foram causas

predominantes. Na meia-idade, a abstinência de álcool foi uma das principais causas em ambos os sexos, com causas cerebrovasculares predominando nos idosos.

Geralmente é indicado introduzir FACs em todas as crises sintomáticas agudas para prevenir recorrência, no entanto a discussão quanto a sua manutenção e o período é bastante variável.¹⁶ Para pacientes com crises agudas sintomáticas, a duração sugerida de tratamento é de três meses, com posterior reavaliação. Para aqueles que permaneceram sem crises, com resolução das alterações agudas na neuroimagem e o eletroencefalograma não apresenta atividade epileptiforme, o mais adequado é a retirada da medicação.

Não existem evidências para a manutenção prolongada de FACs introduzidas para tratamento de crise sintomática aguda. Entretanto, não existem consensos ou diretrizes sobre o tempo de manutenção de FACs para as diferentes etiologias.¹⁶ Os estudos recentes mostram que a maioria dos médicos orienta a manutenção de FACs por um a seis meses (geralmente três meses), com redução gradual após esse intervalo. A manutenção prolongada de FACs em situações mais graves é exceção que deve ser ponderada individualmente diante da evolução da doença de base.

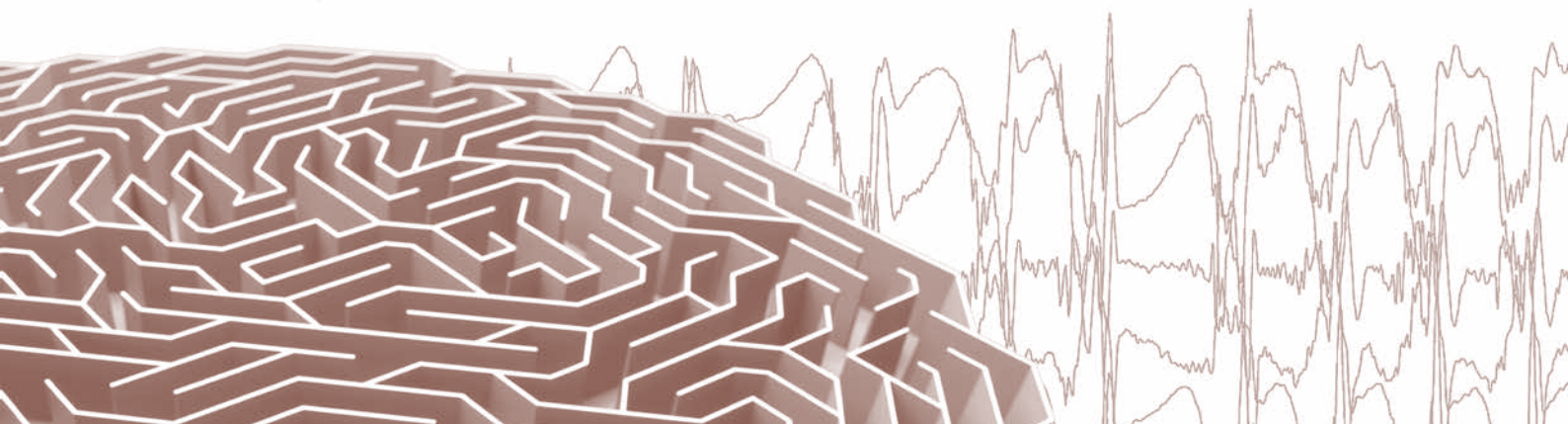
A maioria dessas pessoas não necessitará de uso crônico de FACs, evitando exposição a efeitos colaterais, gastos, desconforto e estigma relacionado ao tratamento. Em pessoas com diagnóstico de epilepsia definido (por exemplo: crises e/ou presença de atividade epileptiforme no EEG após fase aguda - sete dias), a predisposição à recorrência de crises pode ser elevada durante toda a vida e a retirada de FACs é um tema controverso e com evidência limitadas.

Referências bibliográficas

1. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med*. 1993;21(1):98-103.
2. Delanty N, Vaughan CJ, French JA. Medical causes of seizures. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9125):383-90.
3. Alkhachroum AM, Rubinos C, Kummer BR, et al. Risk of seizures and status epilepticus in older patients with liver disease. *Epilepsia*. 2018;59(7):1392-7.
4. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain*. 1963;86:111-36.
5. Marcellino C, Wijidicks EF. Posthypoxic action myoclonus (the Lance-Adams syndrome). *BMJ Case Rep*. 2020;13(4):e234332.
6. Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurol*. 2023;22(6):529-40.
7. Dutra LA. Diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in Brazil: an urgent call to action. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(2):1-2.
8. Dutra LA, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(1):41-9.
9. Halawa I, Andersson T, Tomson T. Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia*. 2011;52(2):410-3.
10. Ameli PA, Ammar AA, Owusu KA, et al. Evaluation and management of seizures and status epilepticus. *Neurol Clin*. 2021;39(2):513-44.
11. Pinto LF, Oliveira JPS, Midon AM. Status epilepticus: review on diagnosis, monitoring and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80(5 suppl. 1):193-203.
12. Baker AM, Yasavolian MA, Arandi NR. Nonconvulsive status epilepticus: overlooked and undertreated. *Emerg Med Pract*. 2019;21(10):1-24.
13. Trinka E, Leitinger M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2022;28(2):559-602.
14. Krumholz A, Shinnar S, French J, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;85(17):1526-7.
15. Jeon SM, Park S, Kwon S, et al. Association between antipsychotic treatment and neurological adverse events in pediatric patients: a population-based cohort study in Korea. *Front Psychiatry*. 2021;12:668704.
16. Mauritz M, Hirsch L, Camfield P, et al. Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. *Epileptic Disord*. 2022;24(1):26-49.

Quando é seguro suspender a medicação?

Vera Cristina Terra



Introdução

Epilepsias são doenças do cérebro que acometem aproximadamente 1% da população mundial. Em todos os pacientes com epilepsia, o tratamento farmacológico é indicado para o controle das crises, que é obtido em aproximadamente dois terços daqueles com epilepsia recém-diagnosticada. Independentemente da disponibilidade de novos fármacos anticrises (FACs), que têm surgido nos últimos anos, esse número não se modificou de forma significativa.^{1,2}

Embora essencial, o uso de FAC carrega consigo um risco de efeitos colaterais com interações medicamentosas, teratogenicidade, aumento do risco de osteoporose, além de efeitos psicológicos. Desta forma, o tratamento medicamentoso não deve ser mantido além do tempo necessário. Particularmente em crianças, limitar o tempo de tratamento deve ser considerado pelo impacto nos desenvolvimentos motor e cognitivo. Também em idosos, a necessidade de tratamento deve ser revista, pois estes pacientes frequentemente fazem uso de politerapia por conta de outras doenças de base.^{3,4}

Um dos grandes desafios que os médicos enfrentam com pacientes com epilepsia é se é possível e, nesse caso, quando retirar os FACs, visto que a retirada das medicações deve ser uma decisão conjunta entre paciente e médico, após o esclarecimento do risco de recorrência. Os mecanismos envolvidos na recorrência das crises epiléticas não são totalmente compreendidos, mas os principais fatores de risco potencialmente envolvidos na recorrência após cinco anos de remissão são: epilepsia de causa estrutural ou metabólica, epilepsia de causa desconhecida, presença de múltiplos tipos de crises, mais de quatro crises ao mês antes de o paciente atingir a remissão e exame de neuroimagem estrutural anormal.

Após a retirada dos FACs, aproximadamente dois terços dos pacientes continuam sem crises por longos períodos.^{1,2,5} No entanto, sugere-se que em pacientes que fazem uso de politerapia a retirada dos fármacos seja feita de forma progressiva, abordando uma medicação por vez.⁶

Epilepsias em situações específicas

Epilepsias da criança

Em crianças são comuns as epilepsias idade-relacionadas, que favorecem a retirada dos FACs. Estudos mostram que não houve diferenças no risco de recorrência de crises com a redução e/ou a retirada dos FACs

após dois ou quatro anos de controle de crises,¹ havendo, ainda, estudos que sugerem que após seis meses sem crises os FACs poderiam ser retirados.⁷ No entanto, em ambos os grupos (dois ou quatro anos para a retirada do FAC), em torno de 30% dos pacientes apresentaram recidiva das crises. O risco de recorrência de crises foi maior em crianças com eletroencefalograma (EEG) alterado¹ ou com mais de um tipo de crise.⁶

Mais recentemente, tem sido discutido se a retirada mais precoce dos FACs poderia beneficiar os pacientes pediátricos, levando a redução de potenciais efeitos colaterais, particularmente no que concerne ao desenvolvimento neuropsicomotor. No entanto, mesmo em países desenvolvidos, não há um consenso de quando seria o melhor momento para se iniciar o processo de retirada dos FACs.⁴

Zhao et al.⁶ observaram que pacientes com histórico de crises febris, uso de politerapia (dois ou mais FACs) e alterações no EEG estiveram significativamente sob mais risco de recidiva de crises quando submetidos à retirada da medicação. No entanto, a maioria dos pacientes com recidiva de crises tem novo controle quando a terapêutica é reinstituída, o que daria certa segurança para que a redução ou retirada dos FACs fosse ao menos tentada.⁸

Beghi et al.⁷ observaram maior índice de recidiva de crises em pacientes com déficit cognitivo, sendo sugerido que tais pacientes, se o EEG for anormal, não deverão ser submetidos à retirada dos FACs.

Epilepsias dos adultos

O risco a longo prazo (24 a 60 meses) de recorrência de crises é maior entre adultos livres de crises há dois anos após a retirada dos FACs *versus* aqueles que não reduzem os FACs (15% *versus* 7%).¹ Presença de lesão na neuroimagem, ocorrência de uma síndrome epiléptica definida ou tempo de doença não foram relacionados a mais risco de recorrência de crises. Porém, um estudo mostrou que a recidiva de crises após retirada de FACs em pacientes com mais de dois anos de crises controladas foi significativamente maior naqueles com atrofia hipocampal (74%) do que naqueles sem alterações na ressonância magnética (47%).⁹

A probabilidade de permanecer livre de crises cinco anos após a retirada dos FACs foi de 62% para aqueles sem atrofia hipocampal e 28% para aqueles com atrofia hipocampal.⁹ No entanto, aparentemente estariam mais frequentemente relacionados à recidiva das crises pacientes com idade acima de 16 anos, em uso de mais de um FAC, com história de recorrência de crises após o início do tratamento farmacológico, histórico de crises tônico-clônicas ou crises mioclônicas, manutenção de alterações ao EEG após o início do tratamento, menos tempo livres de crises e em pacientes com doença psiquiátrica.¹

A presença de crises focais não foi relacionada a maior risco de recidiva de crises, não devendo este ser um motivo para a não retirada dos FACs.⁷ Em pacientes submetidos à retirada medicamentosa, não houve um risco significativamente maior de ocorrência de estado de mal epilético ou óbito, sugerindo uma certa segurança nessa tentativa.

A velocidade de retirada da medicação – mais rápida ou mais lenta – não fez diferença na recidiva de crises,¹ sendo o risco de recorrência geral em torno de 32% em cinco anos.⁸ No entanto, a maior parte dos pacientes apresentou recorrência das crises ainda durante a fase de redução dos FACs ou em até seis a 12 meses da retirada e, após cinco anos da retirada dos FAC, apenas 6% dos pacientes voltaram a apresentar crises epiléticas.^{8,10} Questiona-se se uma retirada progressiva (média de 25% da dose a cada dois meses) reduziria o risco de crises mais intensas.¹ O paciente deve ainda ser informado que do grupo de pacientes que apresenta recidiva de crises aproximadamente 19% permanecem com crises em longo prazo.¹¹

Epilepsias generalizadas genéticas

Pacientes pertencentes ao grupo das epilepsias generalizadas genéticas têm historicamente mais risco de recorrência de crises com a retirada dos FACs. Assim, Komatsubara et al.¹⁰ observaram risco de recorrência global nas formas idiopáticas de 68%. No entanto, analisando individualmente cada síndrome, observa-se que pacientes com epilepsia mioclônica juvenil estão entre os que apresentam mais risco de recorrência (ao redor de 86%), sendo esse risco de 31% nos pacientes com epilepsia ausência juvenil e 70% nos pacientes com crises tônico-clônicas isoladas (Figura 1).

Neste estudo, o risco de recorrência foi maior em pacientes que tiveram início das crises após os 13 anos de vida e um tempo livre de crises acima de 36 meses esteve associado a menos risco de recorrência das crises com a retirada dos FACs, particularmente nos pacientes com epilepsia ausência juvenil (EAJ).

Esse achado é concordante com o descrito em um estudo publicado em 1991 (estudo MCR) que analisou 1.013 pacientes com o diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática, que demonstrou que esses pacientes, quando permaneceram dez anos ou mais sem crises, tiveram a menor taxa de recorrência após a retirada dos FACs. No entanto, tais estudos não foram capazes de identificar um perfil de pacientes que poderia ter menos risco de recorrência das crises e, assim, ser submetido a um esquema terapêutico simplificado mais precocemente.¹²

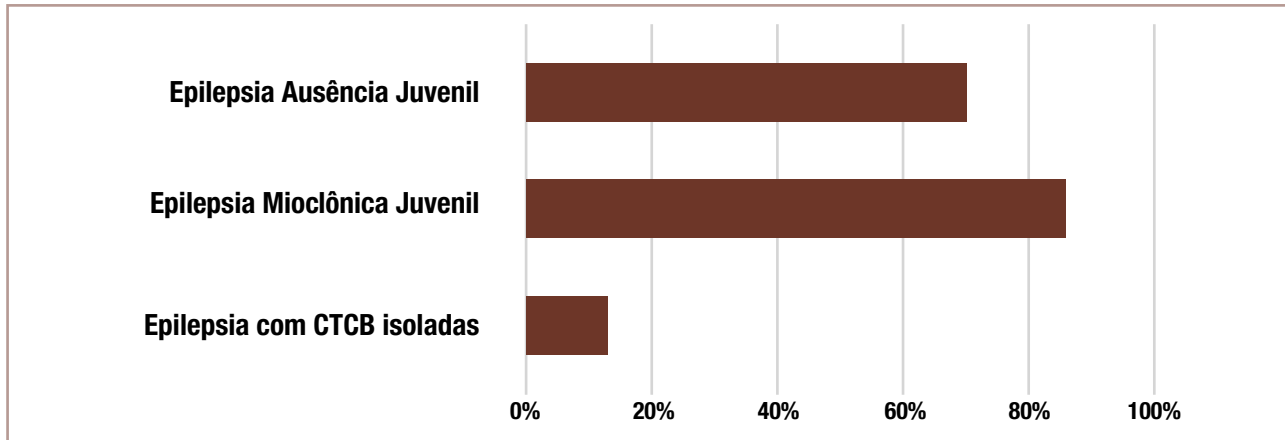


Figura 1. Risco de recorrência de crises em pacientes com epilepsia generalizada.¹⁰

Stevelink et al.¹³ observaram que pacientes do sexo feminino, com ocorrência de crises catameniais, elevado número de crises de ausência, com histórico familiar positivo para EMJ e que tinham doença psiquiátrica associada tiveram o maior índice de recorrência das crises com a retirada dos FACs. Por outro lado, pacientes asiáticos tiveram menor índice de recorrência quando comparados aos caucasianos. Um questionário específico foi criado para a avaliação de pacientes com EMJ e os principais fatores levados em consideração encontram-se no quadro 1 (<http://epilepsypredictiontools.info/>).

Quadro 1. Fatores considerados preditivos para a ocorrência de EMJ farmacorresistente

- Histórico de crises febris
- Histórico de estado de mal epiléptico
- Comorbidades psiquiátricas
- História familiar de epilepsia
- Presença de três tipos de crises (ausência típica, mioclonias e crises tônico-clônicas generalizadas)
- Epilepsia catamenial
- EEG com alterações focais
- Histórico prévio de EAJ
- Etnia caucasiana

Epilepsias refratárias

Pacientes com epilepsias refratárias frequentemente estão em uso de politerapia. Neles, há mais risco de recidiva das crises com a retirada dos FACs, podendo chegar a 56% dos casos.¹⁴ Por outro lado, em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para epilepsia refratária, não houve diferença no risco de recidiva de crises com a retirada dos FACs ocorrendo após um ano ou quatro anos de cirurgia, quando as crises epiléticas encontravam-se totalmente controladas com a cirurgia.¹

No entanto, alguns autores sugerem maior risco de recidiva de crises nos pacientes que fizeram uso, antes da cirurgia ou do controle farmacológico das crises, de múltiplos esquemas terapêuticos e um maior tempo necessário para atingir esse controle. Assim, o uso de múltiplos FACs e um longo período com crises recorrentes estariam significativamente relacionados a um risco aumentado de recorrência das crises após a retirada dos FACs, tendo um maior impacto no prognóstico de longo prazo, do que apenas o tempo atual sem crises.¹³

Já em um estudo de longo prazo realizado na população pediátrica, a redução da dose e do número de FACs iniciada um ano após a cirurgia não levou a significativa perda de pacientes que mantiveram o controle completo das crises (Engel I).⁴ Os autores observaram que 91,7% dos pacientes mantiveram-se com classificação I de Engel com a retirada dos FAC após um ano de cirurgia e que estes valores caíram para 85% e 77,3% após cinco anos e dez anos de cirurgia, respectivamente.

Já em pacientes com o diagnóstico de encefalopatia epilética, deve-se considerar com cautela a retirada total dos FAC mesmo nos pacientes que estão sem crises por tempo prolongado.¹⁵

Papel do eletroencefalograma na retirada das medicações

Estudos têm demonstrado que o vídeo eletroencefalograma (VEEG) pode ser útil na identificação de pacientes que tem maior risco de recidiva das crises, podendo-se realizar exames seriados ou prolongados durante a progressão da retirada dos FAC.^{2,5} A presença de paroxismos epileptiformes interictais, presença de alentecimentos focais ou piora do padrão do EEG no decorrer da retirada dos FAC seriam marcadores de excitabilidade cortical, podendo ser relacionados a um maior risco de recidiva das crises epiléticas.^{7,16,17}

No entanto, deve-se ter cautela com este dado, desde que o tratamento deve ser direcionado aos sintomas do paciente e não ao padrão eletroencefalográfico.

Terman et al.¹² observaram em um questionário direcionado a médicos clínicos gerais e epileptologistas que parte dos médicos respondedores sempre solicitam EEG antes do início da retirada dos FAC, considerando que a presença de anormalidades epileptiformes no EEG seria um fator de risco para recidiva de crises após a retirada dos FAC.

No entanto, uma outra parcela desconsidera o EEG para a tomada de decisão, não havendo diferença entre os grupos clínico geral, neurologistas ou epileptologistas. Interessante deste estudo é que a presença de alterações epileptiformes no EEG pré-retirada não foi correlacionada de forma significativa com um maior número de pacientes que permaneceram com medicação, independentemente da etiologia da epilepsia. Estes achados sugerem que o papel do EEG na tomada de decisão ainda é controverso.

Considerações finais

A decisão sobre a retirada ou não dos FACs deve ser conjunta entre médico, paciente e familiares. Cabe ao médico expor todos os riscos relacionadas a esta retirada e garantir que houve um adequado entendimento do paciente e familiares sobre estes riscos. No entanto este tema frequentemente é negligenciado. Estudo multicêntrico realizado em 2022 evidencia que em apenas 49% dos atendimentos de pacientes com epilepsia que se encontram há dez anos sem crise, foi discutida a possibilidade de redução ou retirada dos FAC.³

Para facilitar esse processo, Stevelink et al.¹³ criaram um questionário que pode ser preenchido pelo médico e assim prever o risco de recorrência das crises com a retirada dos FAC em diversas condições, incluindo pacientes com epilepsias focais e generalizadas, adultos e crianças (<http://epilepsypredictiontools.info/>).

Ainda, existe uma grande variação entre os médicos na recomendação de quando orientar o paciente a fazer a retirada dos FAC e embora possa haver uma individualização da conduta mediante a experiência de cada médico, seria esperado que frente à mesma situação dois médicos tivessem a mesma conduta sobre a retirada dos FAC em um determinado paciente.¹²

Perguntas e respostas

A Existe cura para a epilepsia?

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia não se utiliza o termo cura em pacientes com epilepsia, sendo que a epilepsia é considerada resolvida em pacientes que estão há dez anos sem crises, dos quais os últimos cinco anos sem medicação.¹⁸

B Os fármacos anticrises nunca podem ser suspensos?

A decisão sobre a retirada ou não dos FAC deve ser feita em conjunto. Aproximadamente 70% dos pacientes que são submetidos a retirada das medicações permanecem sem crises em curto prazo, mas o índice de recorrência de crises em cinco anos pode atingir 50% dessa população.^{8,17} Como possíveis fatores de risco para a recorrência de crises estão: epilepsia de causa estrutural ou metabólica, epilepsia de causa desconhecida, presença de múltiplos tipos de crises, mais de quatro crises ao mês após a instituição de terapêutica específica e antes do paciente atingir a remissão, exame de neuroimagem estrutural anormal.⁸

Crianças e adolescentes têm melhor evolução após a retirada das medicações do que adultos e idosos,¹⁹ podendo-se considerar a retirada mais precoce dos FACs.⁷ No entanto, alguns autores sugerem que pacientes com EEG alterado e déficits cognitivos não deveriam ter a medicação suspensa.⁷

C Quais as situações em que o fármaco pode ser reduzido ou retirado?

Podem ser considerados candidatos para a retirada dos FAC os pacientes que se encontram livres de crises a pelos menos dois anos. No entanto é essencial que sejam considerados: a presença de fatores de risco, o diagnóstico de epilepsia generalizada idiopática e a idade do paciente. Pacientes idosos tem geralmente maior risco de recorrência de crises, estando ainda mais sujeitos a traumas em decorrência das crises.²⁰ Nessa situação, talvez seja mais prudente manter o tratamento medicamentoso por tempo indeterminado.

Em estudo randomizado multicêntrico os principais fatores envolvidos na decisão sobre a retirada dos FAC foram estar livre de crises epiléticas e uso de baixas doses de FAC (Tabela 1). A presença ou não de anormali-

dades no EEG não modificou a conduta. No entanto vários fatores foram relacionados à preferência de não retirar a medicação. Interessantemente, gestação não foi um dado relacionado a decisão de retirar ou não os FAC.¹²

Tabela 1. Fatores relacionados à retirada dos FACs¹²

Retirada do FAC	Manutenção dos FACs
Pelo menos um ano sem crise EEG normal Uso de baixas doses de FAC	Medo de recidiva de crises Risco de nova crise Fatores psicossociais Efeitos adversos Tentativa prévia de retirada com insucesso Desejo de dirigir Razões psiquiátricas Presença de lesão na RNM Histórico de estado de mal epiléptico

EEG: eletroencefalograma; FAC: fármacos anti-convulsivos; RNM: ressonância magnética de encéfalo

D Quais os critérios para ajudar na decisão?

Os principais fatores associados a um maior risco de recidiva das crises epiléticas com a retirada dos FACs são relacionados aos dados clínicos e de investigação dos pacientes. Assim a presença de causa estrutural ou metabólica, epilepsia de causa desconhecida, presença de múltiplos tipos de crises, mais de quatro crises ao mês antes do paciente atingir a remissão, exame de neuroimagem estrutural anormal⁸ são relacionados a maior risco de recidiva das crises.

Outros autores citam ainda a combinação de fatores, como idade acima dos 16 anos, uso de politerapia, a ocorrência de crises após a instituição do tratamento, além da presença de crises tônico-clônicas generalizadas ou crises mioclônicas.⁷

Ainda, a piora do padrão eletrográfico durante a retirada dos FAC, com o aumento da incidência de paroxismos epileptiformes ou alentecimentos focais são fatores sugeridos como de pior prognóstico.⁷ No entanto, o paciente não deve ser desconsiderado como candidato a retirada dos FAC, principalmente se este for o único fator de pior prognóstico do paciente.

Stevelink et al.¹³ criaram um questionário que pode ser preenchido pelo médico e assim predizer o risco de recorrência das crises com a retirada dos FACs (<http://epilepsypredictiontools.info/>). Ainda, Lamberink et al.²¹ criaram uma tabela em que os principais fatores de risco recebem uma pontuação e, com isso, pode-se sugerir a presença de mais risco de recorrência das crises com a retirada dos FACs.

E Quais os cuidados para fazer a retirada segura?

Para que a redução ou retirada dos FACs seja feita em segurança três perguntas devem ser respondidas:

1. Quais os riscos? **2.** Qual a preferência do paciente; **3.** Como implementar a retirada dos FACs.²²

Durante a retirada dos FACs, os pacientes devem ser informados sobre o risco de recorrência de crises. Neste período os pacientes deverão ser monitorados com cautela, frente ao maior risco de complicações relacionadas às crises, como traumas, afogamentos e inclusive SUDEP (morte súbita e inesperada em epilepsia). Embora alguns autores sugiram que possa ser feita uma rápida descontinuação dos FACs, a descontinuação lenta pode dar mais segurança ao paciente.²²

É fundamental levar em consideração a opinião do paciente e familiares. Assim, mesmo que o médico acredite que o paciente pode permanecer sem crises com a retirada dos FACs, a recusa do paciente deve ser aceita, podendo-se reabordar o tema da retirada da medicação em consultas futuras.

F Quais as limitações do paciente em retirada de medicação? Ele pode dirigir?

De acordo com a nossa legislação, um paciente com epilepsia pode dirigir se estiver há um ano sem crise e em regime terapêutico estável. Conclui-se, portanto, que um paciente que está em processo de retirada da medicação não pode dirigir. No entanto este tema será discutido de forma mais ampla em um capítulo específico.

G Pacientes em politerapia apresentam mais risco de recidiva de crises?

Não existem estudos que claramente definam que pacientes em politerapia estejam sob maior risco de recidiva das crises. Entretanto, é prudente que a medicação seja retirada lentamente, sugerindo-se que seja feita a retirada de um FAC por vez.²³

H Por quanto tempo um paciente deve ser seguido após a retirada da medicação?

O maior risco de recorrência das crises é nos primeiros 6 a 12 meses após a retirada do tratamento medicamentoso. No entanto, autores sugerem que o paciente deverá ser seguido por um período mínimo de dois anos após a interrupção dos FACs.⁷

Referências bibliográficas

1. Gloss, D. et al. Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 97, 1072-1081,
2. Dhaenens-Meyer, L. K. L., Schriewer, E., Weber, Y. G. & Wolking, S. Video-EEG-monitoring to guide antiseizure medication withdrawal. *Neurological research and practice*. 2023;5:20.
3. Terman, S. W. et al. Reappraisal of the Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study: Contamination-adjusted and dose-response re-analysis. *Epilepsia*. 2022;63:1724-35.
4. Matos MMF, et al. Reduction in anti-seizure medications use in pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy submitted to surgical treatment. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2023;39:1193-200.
5. Apochi O. O. Video-EEG monitoring as a valuable tool for antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy: implications for clinical practice and public health policies. *Neurological Research and Practice*. 2023;5:47.
6. Zhao Y, Ding H, Zhao X, et al. Risk factors of recurrence after drug withdrawal in children with epilepsy. *Frontiers in Neurology*. 2023;14: 1122827.
7. Beghi E, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl. 7):2-12.
8. Liang X, Yu N, Zhang YF, et al. Prognostic implications of persistent interictal epileptiform discharges on antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy in five-year remission. *Seizure*. 2022;94:100-6.
9. Cardoso TA, et al. Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology*. 2006;67:134-6.
10. Komatsubara T, et al. Recurrence rates and risk factors for seizure recurrence following antiseizure medication withdrawal in adolescent patients with genetic generalized epilepsy. *Epilepsia Open*. 2022;7:332-43.
11. Schmidt D, Löscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;111:291-300.
12. Terman SW, et al. Antiseizure medication withdrawal risk estimation and recommendations: a survey of American Academy of Neurology and EpiCARE members. *Epilepsia Open*. 2023;8:386-98.
13. Stevelink R, et al. Individualised prediction of drug resistance and seizure recurrence after medication withdrawal in people with juvenile myoclonic epilepsy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101732.
14. Wang Y, et al. Comparison of long-term outcomes of monotherapy and polytherapy in seizure-free patients with epilepsy following antiseizure medication withdrawal. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:669703.
15. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004;18:201-12.
16. De Stefano P, Ménétré E, Vulliémoz S, et al. Changes of interictal epileptiform discharges during medication withdrawal and seizures: a scalp EEG marker of epileptogenicity. *Clinical Neurophysiology Practice*. 2022;7:279-84.

17. Beghi E, et al. Discontinuation of antiseizure medications in seizure-free patients with long-term follow-up: patients' profile, seizure recurrence, and risk factors. *Epilepsy & Behavior*. 2021;117:107871.
18. Fisher RS, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
19. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185-91.
20. Vu LC, Piccenna L, Kwan P, et al. New-onset epilepsy in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84:2208-17.
21. Lamberink H, J. et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Neurology*. 2017;16:523-31.
22. Terman SW, Lamberink HJ, Braun KPJ. Deprescribing in epilepsy: do no harm. *JAMA Neurology*. 2020;77:673-4.
23. Brigo F, Broggi S, Lattanzi S. Withdrawal of antiseizure medications _ for whom, when, and how? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2023;23:311-9.

Meu paciente com epilepsia quer dirigir: quais são os riscos e como conseguir isso?

Carlos Silvano



Highlights

- 1** Dirigir é muito importante para a maioria das pessoas com epilepsia, facilitando o trabalho e a locomoção e melhorando a qualidade de vida.
- 2** Pessoas com epilepsia com crises controladas e em uso regular de fármaco anticrise (FAC) apresentam um risco muito baixo de ter um acidente de trânsito relacionado a uma crise epiléptica.
- 3** A quase totalidade dos acidentes de trânsito é ocasionada por erros dos motoristas, problemas na via de trânsito e ingestão de álcool. Esses tipos de problemas (e não somente as crises epiléticas) são a principal causa de acidentes de trânsito nas pessoas com epilepsia.
- 4** No Brasil, a liberação da direção de veículos automotores para pessoas é regulamentada por Resolução do Conselho Nacional de Trânsito (Contran) e para pessoas com epilepsia exige crises controladas há pelo menos um ano, uso regular de FAC e aprovação pelo médico assistente.

Conduzir ou dirigir veículos automotores, como carro, moto, caminhão ou ônibus, não é um direito do cidadão, e sim uma permissão dada pelo Estado a quem comprovou estar capacitado para isso, ao ser aprovado no exame de habilitação e receber uma Carteira Nacional de Habilitação (CNH).

Dirigir um automóvel é muito importante para a maioria das pessoas, seja para trabalhar, viajar, fazer compras, levar os filhos para a escola e outras atividades da vida diária ou pelo prazer e independência que a direção de um carro proporciona para a pessoa. O ato de dirigir um veículo exige permanente atenção do motorista ao trajeto, pedestres e outros veículos, realizando imediatas correções do curso ou de velocidade, preventivamente ou quando necessário, para evitar acidentes que podem causar prejuízos financeiros, traumatismos, sequelas e até morte ao condutor, passageiros e pedestres. Sonolência, bebida alcoólica, medicamentos sedativos, uso de celular, imprudência, velocidade excessiva e outras distrações são causas comuns de acidentes, pois podem comprometer, em grau e duração variada, a atenção, a consciência e a função motora, impedindo as necessárias correções exigidas para uma direção segura.

Durante as crises epiléticas, pessoas com epilepsia (PCEs) quase sempre apresentam alteração transitória da consciência e da função motora, o que pode ocasionar acidentes. É fácil entender que PCEs com crises frequentes, prolongadas ou não controladas não devem dirigir.

É fundamental esclarecer os riscos e cuidados a serem tomados pelas PCEs para obter a habilitação e dirigir veículos automotores com o menor risco possível.

Qual é o risco de ter uma crise epiléptica enquanto dirijo e causar um acidente de trânsito?

Deve-se considerar que, em geral, 85% dos acidentes com veículos automotores são causados por erros do motorista (imperícia e imprudência) e menos frequentemente por condições da via, como chuva, neve, buracos etc. Uma parcela muito reduzida deles é associada a doenças, como a epilepsia.¹ Diversos estudos realizados com esse objetivo têm metodologias variadas e frequentemente resultados inconsistentes, em razão da variabilidade dos acidentes, das notificações e das condições do tráfego.^{2,3} Além disso, as características das PCEs influenciam os riscos, como ter crises controladas ou frequentes, ser ou não um motorista experiente e cuidadoso, o número de horas que dirige diariamente e se usa FACs regularmente ou não.

Relevante também é a presença de outras doenças ou condições clínicas, que, por si só, apresentam um risco aumentado de alteração da consciência, como cardiopatia, diabetes, demência, síncope, abuso de álcool e sedativos, ou provocar distrações como fumar ou usar celular ao volante e conversar com outros passageiros, entre outras. Todas essas condições estão associadas a risco aumentado de provocar acidentes de trânsito.

Em PCEs que tiveram crises quando estavam utilizando um simulador computadorizado de direção automotiva, constatou-se que em todas as crises comprometimento motor ou da consciência/responsividade houve significativo comprometimento também da *performance* na direção, o que não ocorreu nas crises com consciência preservada.⁴ Além disso, FACs podem, em algumas PCEs, comprometer a atenção, a velocidade de reação ou causar sonolência, aumentando o risco de acidente de tráfego associado à crise epiléptica (AAC).

Na Bélgica, foi estimado que o risco relativo de um AAC em PCEs é, no máximo, de 1,8, muito inferior ao de acidente de trânsito associado a homens com menos de 25 anos (7,0), mulheres com menos de 25 anos (3,2), idosos com 76 ou mais anos (3,1) ou pessoas com privação de sono de 17 a 19 horas (2,0).¹ Na Suécia, o risco de acidentes de tráfego em PCEs foi maior em relação ao da população não epiléptica,

quando eram motoristas (1,3), ciclistas (1,7) ou pedestres (2,3).⁵ Vale lembrar que AAC em PCEs pode ocorrer também ao dirigir outros veículos automotores, como barcos, tratores, empilhadeiras etc.

Acidentes fatais relacionados a crises epiléticas são muito raros, variando de 0,1% a 0,2% de todos os AACs, em comparação com 30% de óbitos em acidentes de tráfego provocados pelo álcool.³ Um fator relevante a ser levado em consideração é a frequência de PCEs com crises não controladas ou sem habilitação que dirigem de forma ilegal. Na Alemanha, 15% dos PCEs com crises não controladas dirigem regularmente e 16,5% dos indivíduos com crises controladas e com habilitação para dirigir válida não dirigem.⁶

Uso irregular ou em doses inadequadas dos FACs, interação dos FACs com outros medicamentos e privação de sono são conhecidos fatores facilitadores de crises epiléticas, inclusive em pacientes com crises epiléticas controladas. Como tais crises ocorrem de forma imprevisível, há risco real de ocorrer uma crise durante a direção de um automóvel. Esse risco aumenta proporcionalmente ao número de horas na direção. Então, PCEs que usam o carro para ir ao mercado ou ao trabalho, dirigindo, em média, uma a duas horas ao dia, apresentam risco muito menor do que quem dirige cinco a seis horas ao dia. Por esse motivo e pela velocidade dos veículos, é desaconselhável que as PCEs dirijam muitas horas por dia, particularmente em viagens longas.

Recentemente, os veículos dispõem de vários sistemas de segurança, como *airbags*, sistema automatizados que corrigem desvios de rota, emitem sinais de alerta e freiam automaticamente quando se aproximam muito de outros carros. Já se dispõe também de carros com direção autônomos, sem ação direta do motorista. O aperfeiçoamento desses recursos será muito útil para as PCEs, reduzindo ainda mais os baixos riscos de eventuais AACs.

Ainda não existe uma forma de estimar com precisão qual é o risco de uma pessoa com crise epilética (controlada, refratária ou crise única) causar ou estar envolvida em um acidente de trânsito. Dados disponíveis apontam para um risco muito pequeno, mas não desprezível de AAC, que reduz com tratamento efetivo e aumento do período sem crises epiléticas.

Orientações mais detalhadas de redução de risco de acidentes e traumatismos, controle das crises e viver com epilepsia foram detalhadas por Bertinat et al.⁷ e Noe et al.⁸ e também estão disponíveis nos sites da International League Against Epilepsy (ILAE)⁹ e Liga Brasileira de Epilepsia.¹⁰

Dúvidas mais frequentes

O que estabelece a legislação brasileira?

O Contran determinou na Resolução nº 425/2012,¹¹ confirmada pela Resolução nº 927/2022, as normas sobre o exame de aptidões física, mental e psicológica (EAPM) de PCEs, que é uma das etapas para obtenção da CNH.

No Anexo VII – Avaliação Neurológica, Item 2, determina que o candidato portador de epilepsia, que, no momento do exame de aptidões física e mental, declarou no questionário (Anexo I – Itens 1 e 5) que é uma pessoa com epilepsia ou está em uso de FAC, mesmo que seja para tratamento de outra doença, como enxaqueca, deverá incluir informações do seu médico assistente, como o preenchimento de um questionário padronizado (Anexo II).

Quais são os critérios para liberação da direção de veículos automotores?

As condições necessárias para esta liberação são mencionadas a seguir.

Pessoa com epilepsia em uso regular de fármaco anticrise

- a** Estar em acompanhamento, há pelo menos um ano, com o médico assistente que preencheu o questionário.
- b** Estar com crises epiléticas controladas e em uso de regular de FAC (aderência ao tratamento comprovada) há um ano pelo menos.
- c** Parecer favorável do médico assistente.

Pessoa com epilepsia que suspendeu fármaco anticrise

- a** Estar em acompanhamento, há pelo menos um ano, com o médico assistente que preencheu o questionário.
- b** Não ter o diagnóstico de epilepsia mioclônica juvenil.
- c** Iniciou a suspensão do FAC após, no mínimo, dois anos com crises controladas.

- d** A retirada do(s) FAC(s) durou, no mínimo, seis meses.
- e** Estar há, no mínimo, 12 meses com crises controladas desde o início da retirada.
- f** Parecer favorável do médico assistente.

Não é permitido que PCEs sejam motoristas profissionais de qualquer veículo, nem motoristas amadoras de veículos pesados, apenas motoristas com CNH classe B.

Consideram-se crises controladas quando a PCE não apresenta nenhum tipo de crise epiléptica no período, inclusive auras ou crises exclusivamente em sono. Aderência ao tratamento significa que a PCE usa regularmente o tratamento anticrise nas doses e intervalos prescritos pelo médico assistente. Parecer favorável indica que o médico assistente confirma que a PCE está em tratamento regular com ele e que as crises epiléticas estão controladas com o uso regular dos FACs ou que concluiu as etapas de retirada do FAC nos prazos estipulados. Por esses motivos, o médico assistente é favorável que o paciente receba a CNH (categoria B) para dirigir veículos automotores.

Na citada Resolução nº 425/2012, não está definido se a PCE pode ser autorizada a conduzir motos (CNH - categoria A).

Foi definido que PCEs que continuam com crises frequentes e não controladas (apesar do uso adequado de FAC) não devem dirigir. Chegou o momento de rever as restrições e os prazos da Resolução nº 425/2012 para permitir que mais PCEs com crises controladas e aderentes ao tratamento com FAC possam dirigir automóveis.

Quais são os documentos que o médico assistente deve fornecer?

Cabe ao médico preencher e assinar o relatório (Anexo II), fornecendo os dados do diagnóstico e tratamento da PCE e se é favorável ou não à obtenção da CNH. Geralmente é solicitado durante o EAFM que uma cópia dos resultados recentes (máximo seis meses) dos exames de eletroencefalografia (EEG) e tomografia cerebral (TC) ou ressonância magnética encefálica (RM) seja anexada ao relatório. Tais documentos poderão ser entregues no início do EAFM.

Caberá apenas ao médico perito durante a EAFM avaliar se as informações do relatório do médico assistente permitem que a PCE seja considerada apta a dirigir veículos da categoria B (carros de passeio) e o prazo

para revalidação da CNH. O Código de Ética Médica não permite que o médico assistente notifique ao Detran que seu paciente está dirigindo, mesmo quando está com crises epiléticas frequentes, em uso irregular do FAC ou teve acidente automobilístico. Essa comunicação infringiria o sigilo médico na relação médico-paciente. Entretanto, deverá recomendar não dirigir e incluir tal informação no prontuário do paciente e, no relatório seguinte para renovação da CNH, não a recomendar.

É obvio que o médico está proibido de preencher um relatório para uma PCE que não acompanha por pelo menos 12 meses, pois não terá certeza sobre o controle das crises nem a aderência ao tratamento da PCE.

Como orientar pessoas com epilepsia que desejam obter a Carteira Nacional de Habilitação?

Aproximadamente 70% das PCEs controlam as crises com FAC, portanto estão aptas a dirigir veículos automotores para uso privado. PCEs com crises controladas apresentam um risco muito pequeno de ter um acidente automobilístico causado por uma crise epilética. A estimativa desse risco deverá ser discutida com o médico assistente.

Se você tem epilepsia e quer dirigir, o essencial é reduzir o risco de AAC, pelo controle completo de todas as crises epiléticas, da melhor maneira escolhida por você e seu médico, usar regularmente os FACs e manter um sono regular. Após 12 meses sem nenhuma crise, você poderá iniciar o processo de obtenção da CNH e, após a conseguir, dirigir um carro para deslocar-se pela cidade ou pelo prazer e independência que dirigir pode proporcionar. Porém, deve sempre lembrar que existe um risco pequeno e real de ocorrer uma crise, que poderá ter graves consequências. No Brasil, não é permitido que PCEs tenham autorização para dirigir veículos pesados, como caminhões ou ônibus, nem a profissão de motorista.

E se eu voltar a ter crises depois de conseguir a Carteira Nacional de Habilitação?

Se a crise epilética ocorreu porque você estava usando irregularmente a medicação, deverá retornar ao uso do FAC, como foi prescrito pelo seu médico, e comunicá-lo que teve uma nova crise. Se a crise recorreu, sem nenhuma causa aparente, entre em contato com o seu médico, porque poderá ser necessário um ajuste ou troca do FAC. Nesse caso, evite dirigir até ser autorizado por ele.

Percebo que vou ter uma crise e consigo parar o carro antes de “apagar” ou atualmente tenho apenas auras. Preciso aguardar um ano sem crises?

Aura epiléptica é uma crise epiléptica focal perceptiva, com preservação da consciência e da memória durante a crise, sendo usualmente muito breve. Frequentemente, de forma imprevisível, a aura evolui para uma crise focal disperceptiva, com comprometimento da responsividade e da consciência ou evoluir para uma “convulsão”. Ao comparar PCEs que tiveram AAC com PCEs que não a tiveram, observa-se que a frequência de auras de variados tipos é semelhante nos dois grupos, indicando que influenciam pouco os ACC, não tendo um efeito protetivo.¹²

Quanto tempo devo ficar sem dirigir depois da primeira crise epiléptica?

O intervalo de tempo recomendado para restrição da direção nessa condição varia muito nos diversos países, desde ausência de restrições até, no mínimo, três a oito meses após a primeira crise epiléptica não provocada em adultos. Nessa condição, o risco estimado de recorrência das crises é de 25% aos seis meses, 35% aos 12 meses e de 41% aos 24 meses.² O risco aumenta rapidamente nos primeiros três meses, estabiliza ao redor de 12 meses e depois reduz progressivamente.¹³

Não é possível identificar quem terá a segunda, a terceira ou mais crises epilépticas e, eventualmente, será refratário ao tratamento medicamentoso. O intervalo mínimo recomendado para restrição da direção após a primeira crise epiléptica seria de três meses, mas essa decisão deverá ser discutida com seu médico assistente, pois não há nenhuma determinação sobre isso na Resolução Contran nº 425/2012.

Avaliar o risco de AAC após a primeira crise epiléptica também é relevante, pois, na maioria das vezes, não é definido como epilepsia nem é iniciado o tratamento com FAC. Porém, 26% dos AACs ocorrem durante a primeira crise epiléptica, sendo 84% delas caracterizadas como uma crise focal com comprometimento da consciência (focal disperceptiva) e em 43% delas não há lembrança de ter tido uma crise.¹³

Nos casos em que foi iniciado tratamento com FAC após a primeira crise, depois de seis meses sem crises, o risco de novas crises é estimado em 14% aos 12 meses e 7% aos 24 meses sem crises.¹⁴

O intervalo de interdição da direção após a primeira crise epiléptica não provocada deve ser, no mínimo, de três meses.

Anexo 1 - Questionário

	Sim	Não
1) Você toma algum remédio, faz algum tratamento de saúde?		
2) Você tem alguma deficiência física?		
3) Você já sofreu de tonturas, desmaios, convulsões ou vertigens?		
4) Você já necessitou de tratamento psiquiátrico?		
5) Você tem diabetes, epilepsia, doença cardíaca, neurológica, pulmonar ou outras?		
6) Você já foi operado?		
7) Você faz uso de drogas ilícitas?		
8) Você já sofreu acidente de trânsito?		
9) Você exerce atividade remunerada como condutor?		
Obs.: Constitui crime previsto no art. 299, do Código Penal Brasileiro, prestar declaração falsa com o fim de criar obrigação ou alterar a verdade sobre fato juridicamente relevante. Pena: reclusão de um a três anos e multa.		

Observações médicas: _____

Local e data

Assinatura do candidato sob pena de responsabilidade

Assinatura do Médico Perito ou Especialistas em Medicina de Tráfego responsável

Anexo 2 - Relatório do médico assistente

Identificação do paciente: _____

Nome: _____ RG: _____

Endereço residencial

Rua: _____ Nº: _____ Apto.: _____ Bairro: _____

CEP: _____ Cidade: _____ e-mail: _____

1- Crise Epiléptica:

a) Tipo de crise: _____

b) Número estimado de crises nos últimos: 06 meses _____ 12 meses _____ 18 meses _____ 24 meses _____

c) Grau de confiança nas informações prestadas (na avaliação do perito): Alto () Médio () Baixa ()

d) Ocorrência das crises exclusivamente no sono? Sim () Não ()

e) Fatores precipitantes conhecidos: Sim () Não () Quais? _____

2- Síndrome Epiléptica:

a) Tipo: _____

b) Resultado do último E.E.G: _____

c) Resultado dos exames de imagem / data do último exame. T.C: _____ R.M: _____

3- Em relação ao tratamento:

a) Medicação em uso (tipo/dose): _____

b) Duração do uso: _____ (Tempo de Uso) _____

c) Retirada da medicação atual em andamento? Sim () Não () Previsão do início: _____ Previsão do término: _____

4- Parecer do médico assistente:

a) Nome: _____

b) Especialidade: _____ c) Tempo de tratamento com o médico atual: _____

d) Aderência ao tratamento: Alta () Média () Baixa () Duvidosa ()

e) Parecer favorável à liberação para direção de veículos automotores:

1. Durante o uso de antiepilépticos: Sim () Não ()

2. Após o término / retirada de antiepilépticos: Sim () Não ()

Data: ____/____/____

Assinatura do médico responsável/ CARIMBO

Referências bibliográficas

1. Mazur J. Behind the wheel: navigating driving with epilepsy. *Epigraph*. 2024;26(1):19-23.
2. Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, et al. Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD013847.
3. Classen S, Crizzle AM, Winter SM, et al. Evidence-based review on epilepsy and driving. *Epilepsy Behav*. 2012;23(2):103-12.
4. Kumar A, Martin R, Chen W, et al. Simulated driving in the epilepsy monitoring unit: effects of seizure type, consciousness, and motor impairment. *Epilepsia*. 2022;63(1):e30-e34.
5. Sundelin HEK, Chang Z, Larsson H, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and serious transport accidents: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2018;90(13):e1111-e1118.
6. Willems LM, Reif PS, Knake S, et al. Noncompliance of patients with driving restrictions due to uncontrolled epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;91:86-9.
7. Bertinat A, Kerr M, Cramer JA, et al. Living safely with epilepsy: a key learning review. *Epileptic Disord*. 2020;22(4):364-80.
8. Noe K. Counseling and management of the risks of living with epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2019;25(2):477-91.
9. ILAE. Disponível em: <https://www.ilae.org/>. Acesso em: 13 set. 2024.
10. LBE. Disponível em: <https://www.epilepsia.org.br/>. Acesso em: 13 set. 2024.
11. Contran. Resolução Contran no 425, de 27 de novembro de 2012. Disponível em: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=247963>. Acesso em: 13 set. 2024.
12. Punia V, Farooque P, Chen W, et al. Epileptic auras and their role in driving safety in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(11):e182-85.
13. Bases B, Barnard S, French JA, et al. Impact of seizures while driving prior to diagnosis in people with focal epilepsy: motor vehicle accidents and time to diagnosis. *Neurology*. 2023;101(13):e1370-e1375.
14. Bonnett LJ, Powell GA, Smith CT, et al. Breakthrough seizures-Further analysis of the Standard versus New Antiepileptic Drugs (SANAD) study. *PloS One*. 2017;12(12):e0190035.

Aspectos psicossociais das epilepsias: empregabilidade, direitos sociais e reabilitação

Larissa Fusco Fares

Lúrya Marcela Lopes Bertoluzzi Tassoni

Gerardo Maria de Araújo Filho



Introdução

Epilepsia consiste em uma condição médica bem estudada e compreendida, entretanto nem sempre foi assim. Embora o progresso da ciência e da cultura tenha suplantado em grande parte essa visão, é certo que algumas dificuldades permanecem e devem ser objeto de atenção do profissional de saúde.

Ao longo da história, a epilepsia foi frequentemente mal interpretada e associada a diversas crenças e mitos, muitas vezes ligada a manifestações religiosas. Isso levou a preconceitos históricos e à estigmatização das pessoas afetadas por essa condição. Na Grécia Antiga, era frequentemente relacionada a divindades e a palavra grega epilepsia significa “algo que vem de cima e abate as pessoas”. Em algumas culturas gregas, convulsões epiléticas eram vistas como possessões por deuses ou espíritos malignos.

Hipócrates foi um dos primeiros a reconhecer a natureza orgânica da epilepsia e a desafiar a ideia de que a condição era contagiosa. No entanto, durante esse período, a crença generalizada de que a epilepsia era causada por espíritos desempenhou um papel importante na estigmatização social da condição.¹ Infelizmente, a hipótese de Hipócrates teve pouco impacto nas crenças sobrenaturais que persistiram por muitos séculos.

Desde os tempos antigos até tempos relativamente recentes, pessoas com epilepsia enfrentaram privações de direitos e discriminação. Até meados do século XX, em alguns estados dos Estados Unidos, o casamento de pessoas com epilepsia era proibido e, em alguns casos, incentivava-se a esterilização eugênica. Até a década de 1970, muitos estabelecimentos públicos, incluindo restaurantes, tinham o direito de recusar atendimento a pessoas com epilepsia, o que contribuiu ainda mais para o estigma associado a essa condição.²

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, acometendo cerca de 50 milhões de pessoas no mundo, das quais 80% vivem em países em desenvolvimento.³ Por tratar-se de patologia cercada por estigmas, uma das principais questões a serem adereçadas pela rede de atendimento é a da inserção social dos pacientes. Para isso, é necessária uma reflexão sobre empregabilidade, direitos sociais e reabilitação.

Empregabilidade

Indivíduos que sofrem de epilepsia frequentemente enfrentam um profundo descrédito em suas comunidades, em razão das crises epiléticas, o que resulta em estigmatização. Em sua essência, o estigma é um processo social que surge do conhecimento, da percepção ou da expectativa de um julgamento negativo pela

sociedade em relação a um indivíduo ou grupo. Esse fenômeno se manifesta por meio de exclusão, rejeição, culpabilização e desvalorização.

De acordo com a descrição de Graham Scambler, o estigma promulgado abrange ações discriminatórias efetivas cometidas por aqueles que consideram que pessoas com epilepsia são desmerecidas ou inferiores por sua condição médica. Por outro lado, o termo “estigma percebido” se refere à maneira como pessoas com epilepsia, bem como seus amigos e familiares mais próximos, internalizam o estigma social associado à epilepsia. Essa internalização pode resultar em sentimentos de humilhação, vergonha e medo do estigma promulgado.

O estigma percebido pode levar as pessoas a restringir sua participação na sociedade, o que, por sua vez, afeta seus relacionamentos, estilo de vida e oportunidades de emprego.⁴ Emprego é fundamental para a saúde física, o bem-estar psicológico e a qualidade de vida de pessoas com e sem deficiências, incluindo aquelas com epilepsia.⁵

A taxa de empregabilidade entre pessoas com epilepsia é considerada baixa e tem apresentado pouca mudança significativa nas últimas três décadas.⁶ Estatisticamente, a taxa de desemprego entre indivíduos com epilepsia é quase o dobro da média da população em geral e é mais alta do que a de pessoas com outras deficiências.⁶ Não há um único fator que explique as barreiras ao emprego enfrentadas por essa população, pois resultam da interação de vários fatores pessoais, funcionais, financeiros, psicossociais e ambientais. A literatura sugere que desafios relacionados à empregabilidade, como idade, nível de educação, deficiência cognitiva e início precoce da doença, embora pouco explorados, têm consistentemente demonstrado associações com as baixas taxas de emprego. Além disso, outros fatores, como o *status* socioeconômico, atitudes e crenças dos empregadores, tipos de emprego, condições de trabalho e a discriminação no ambiente de trabalho, também contribuem para essa situação.

Outro ponto de grande evidência dentro da população com epilepsia é a imprevisibilidade das crises, o que pode colocar a pessoa em situação de risco, levando a acidentes e situações degradantes. Por conta dessa característica de imprevisibilidade das crises, é comum que grande parte dos pacientes manifeste medo de se expor e também de se ferir ou morrer durante as crises, o que dificulta ainda mais tanto a interação social quanto o desempenho laboral. Por outro lado, há também consequências potencialmente desastrosas quando alguns pacientes escondem a doença. Dessa forma, o principal desafio pessoal no convívio com a imprevisibilidade das crises epilépticas é combater o medo e não se expor a riscos desnecessários.

No campo jurídico existem discussões sobre os reflexos da epilepsia nas relações trabalhistas e previdenciárias. Legalmente, não há critérios definidos sobre a questão, embora exista um projeto de lei apresentado em outubro de 2022 (projeto de Lei nº 2.472/2022) que inclui a epilepsia na lista de doenças que permitem a concessão de aposentadoria por incapacidade ao segurado, independentemente do pagamento de número mínimo de contribuições ao INSS. A situação atual, contudo, é a de indeterminação, havendo decisões judiciais que concedem a aposentadoria por invalidez quando a epilepsia é considerada incapacitante e outras que consideram discriminatória a dispensa de empregado quando fundada na sua condição médica de portador de epilepsia.

Estudos epidemiológicos nos mostram que os principais determinantes da qualidade de vida, como emprego, interações sociais, relações familiares e atividades experienciais, estão em risco considerável em pacientes com epilepsia. Esse prejuízo no funcionamento social pode contribuir para dificuldades no desenvolvimento de relacionamentos e na permanência no emprego e, também, na participação na vida como membro de uma família, comunidade e cultura.

Em geral, pessoas com epilepsia têm menos apoio social em comparação com aquelas sem essa condição, menos probabilidade de se casar, têm menos filhos e taxas de emprego mais baixas.^{6,10}

Direitos sociais

Direitos sociais são considerados como direitos de segunda geração. Em oposição aos primeiros direitos surgidos como de liberdade que exigem abstenção do estado, direitos sociais requerem prestações, ou seja, atuações positivas do Estado para assegurar elementos materiais. Assim, são considerados direitos sociais: saúde, educação, moradia, trabalho, alimentação, englobando o que se chama de mínimo vital, ou seja, um patamar básico que garanta a dignidade da pessoa humana.

Os direitos dos pacientes com epilepsia são frequentemente violados. Um exemplo disso é a disparidade no acesso a seguros de saúde e de vida que eles podem enfrentar. Além disso, pessoas com epilepsia muitas vezes sofrem discriminação dos empregadores, o que frequentemente as leva a optar por profissões completamente diferentes. Isso é particularmente evidente em profissões práticas, como bombeiros ou trabalhadores da construção civil. O diagnóstico de epilepsia pode afetar as oportunidades de emprego e limitar o número de empregadores dispostos a contratá-los, mesmo que o indivíduo seja totalmente capaz de desempenhar o trabalho.

Pessoas com epilepsia frequentemente são desencorajadas de seguir certas carreiras por preocupações especulativas sobre as possíveis consequências da epilepsia. Em muitos países europeus, ainda existem restrições de emprego baseadas no diagnóstico de epilepsia, apesar de relatos globais que indicam baixas taxas de acidentes entre pessoas com epilepsia. Essas violações dos direitos civis também se estendem à autonomia das pessoas, resultando em restrições em acordos legais, como o casamento, em alguns países. Até a aprovação do Affordable Care Act, nos Estados Unidos, muitas empresas de seguros de saúde tinham permissão para negar cobertura com base em condições médicas preexistentes. Em 2005, até 36% das pessoas diagnosticadas com epilepsia tiveram o seguro de saúde recusado por sua condição.^{2,7}

Pessoas com epilepsia podem enfrentar exclusão social, tanto de maneira direta quanto indireta. Há um crescente corpo de evidências que sugere uma forte correlação entre um sistema de apoio social sólido e o bem-estar.⁸ Segundo a Epilepsy Foundation, pais frequentemente relatam que o período após o diagnóstico de seus filhos é desafiador, citando dificuldades ao acessar especialistas, encargos financeiros em razão de despesas médicas e limitações nas oportunidades para seus filhos devido a comportamentos desafiadores.⁷

Com frequência, pessoas com epilepsia tendem a se isolar mais do que aquelas sem a condição, o que resulta em redução no bem-estar. Desde a infância, indivíduos com epilepsia começam a manifestar sinais de dificuldades sociais pela falta de inclusão.⁶ Esse isolamento social, que ocorre após o diagnóstico na infância, pode ter efeitos negativos na autoestima e no desempenho acadêmico.⁷ Um exemplo de isolamento involuntário ocorre quando eventos sociais exigem transporte, e em áreas com acesso limitado a transporte público, pacientes com epilepsia podem ser excluídos socialmente, pela impossibilidade de obter a carteira de motorista.

Evidências indicam que pessoas com epilepsia têm taxas mais elevadas de depressão, ansiedade, psicose e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em comparação com a população em geral, o que sugere que essa desconexão social pode resultar em efeitos adversos a longo prazo.⁶ De acordo com um estudo longitudinal realizado por Berg et al., o curso das convulsões (a gravidade e a frequência das convulsões da infância à idade adulta) influenciou a conclusão da educação superior, o emprego e a direção da vida, o que impacta ainda mais as oportunidades de emprego.⁸ Isso pode levar a impactos socioeconômicos pela combinação de acesso reduzido ao mercado de trabalho e, nos Estados Unidos, pela falta de seguro de saúde em razão do desemprego.

Devido ao risco aumentado de problemas de saúde mental, agravado pelos fatores mencionados anteriormente, pessoas com epilepsia apresentam mais probabilidade de ter uma renda anual mais baixa e de estarem desempregadas.⁹ Os impactos mais diretos da exclusão social podem ser observados em países em desenvolvimento, onde existem concepções errôneas de que a epilepsia é contagiosa. Algumas pessoas acreditam que o contato com a saliva ou com a pessoa durante uma convulsão pode levar à transmissão da doença. Isso resulta em isolamento social e abandono adicional durante as convulsões, aumentando o risco de lesões relacionadas às crises.

A qualidade do tratamento da epilepsia tem relação direta com o conhecimento social e a percepção sobre a doença. Por exemplo, um estudo conduzido por Hirfanoglu et al. revelou que o entendimento da doença pelas famílias após o diagnóstico de um filho está correlacionado com menos sintomas depressivos e administração mais eficaz de medicamentos antiepilépticos.⁷ Um efeito semelhante foi observado em escolas secundárias urbanas no norte da Índia, onde os alunos que tinham mais conhecimento sobre a epilepsia eram menos propensos a discriminar colegas com essa condição.¹⁰ Esses estudos, além de outros, indicam que um maior entendimento da epilepsia e de suas causas resulta em melhor integração social dos pacientes e em melhora nos resultados do tratamento e no controle das crises.² Em essência, quanto mais o público entender sobre a epilepsia, melhor será a vida das pessoas com essa enfermidade.

Reabilitação neuropsicológica

A reabilitação neuropsicológica teve seus primeiros indícios na Alemanha, durante a Primeira Guerra Mundial, com o objetivo de facilitar a recuperação de sobreviventes com lesões cerebrais. *A posteriori*, durante a Segunda Guerra Mundial, na União Soviética, Luria montou um hospital dedicado ao tratamento de soldados com lesões cerebrais, destacando ainda mais a importância da reabilitação nesse contexto.¹¹

Pacientes com lesões cerebrais que resultam em prejuízos cognitivos enfrentam desafios diários, incluindo perda de independência, ansiedade, angústia e baixa autoestima. Tais desafios também afetam suas famílias, que experimentam estresse, especialmente em relação ao planejamento futuro. A incerteza sobre o prognóstico pós-lesão cria tensões familiares e desencadeia questões anteriormente não abordadas, afetando a dinâmica e as dimensões psicossociais dos envolvidos.¹²

Embora os profissionais que atendem pacientes com comprometimento cognitivo geralmente acreditem que pouco pode ser feito para restaurar os construtos cognitivos perdidos, isso não implica que nada possa ser feito para aliviar os problemas reais enfrentados por esses indivíduos. Os pacientes podem receber assistência para enfrentar, contornar ou compensar suas dificuldades cognitivas, bem como aprender a aceitar sua condição e seus efeitos, resultando em redução da ansiedade e angústia e melhorando a qualidade de vida.^{12,13}

A reabilitação neuropsicológica tem como objetivo não apenas tratar deficiências cognitivas, mas também abordar mudanças comportamentais e emocionais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Isso envolve considerações sobre o ambiente terapêutico, a criação de vínculos seguros com os pacientes e a dinâmica familiar.¹³

A principal abordagem da reabilitação neuropsicológica consiste em capacitar pessoas com dificuldades cognitivas a alcançar o bem-estar, minimizando o impacto dessas dificuldades em suas vidas cotidianas e auxiliando a adaptação ao ambiente.¹⁴ Isso é um progresso por meio do ensino de estratégias compensatórias, a aquisição de novas habilidades e a adaptação a perdas permanentes, resultando em melhoria na qualidade de vida tanto dos pacientes quanto de suas famílias. Esse processo também contribui para que os pacientes reconheçam suas capacidades remanescentes, promovendo mudança na autopercepção e, possivelmente, acessibilidade à sua nova realidade.

Delineamento e técnicas

A organização de um programa de reabilitação neuropsicológica é altamente flexível, dada a ampla diversidade no comportamento humano, nas técnicas de avaliação e nas particularidades das dificuldades do paciente. A primeira etapa desse processo envolve a definição de metas, considerando o uso de testes padronizados, projeções funcionais, comportamentais e planos específicos.¹⁶

Esse programa aborda aspectos como funções cognitivas, o histórico de funcionamento do paciente, suas preocupações pessoais e familiares, bem como fatores emocionais, psicológicos e sociais que influenciam a reabilitação. Determinar metas desempenha um papel fundamental, estabelecendo uma ligação entre o paciente e o processo, fornecendo informações relevantes sobre suas dificuldades e recursos. Além disso, garantir que os objetivos sejam significativos e práticos para o paciente, documentados de forma clara, permite uma avaliação constante dos resultados, eliminando qualquer distinção artificial entre o resultado e a atividade focada no paciente.¹⁵

Depois de estabelecer os objetivos, o passo seguinte envolve a escolha das técnicas formais mais comentadas, com ênfase na aplicação prática no dia a dia do indivíduo, especialmente no que se refere aos recursos de ajuda. É de extrema importância manter uma observação contínua do comportamento para ajustar as estratégias de acordo com as necessidades do indivíduo, levando em consideração mudanças em suas situações.

Resumidamente, existem algumas etapas essenciais para o sucesso na organização de um programa de reabilitação.¹⁵ Isso envolve:

- definição clara do comportamento a ser modificado;
- avaliação da necessidade de definições operacionais (observar o indivíduo em atividade);
- estabelecimento de metas de tratamento;
- medição das dificuldades iniciais do paciente;
- consideração de motivadores ou reforços;
- planejamento do tratamento;
- início da intervenção;
- monitoramento do progresso conforme os princípios orientadores iniciais;
- adaptação do tratamento, se necessário;
- planejamento da generalização das estratégias para o dia a dia do paciente.

Uma técnica isolada não forma um programa de tratamento, sendo geralmente uma abordagem para gerenciar uma tarefa. Essas técnicas podem ser usadas de forma independente, adaptadas e combinadas, frequentemente interagindo e, às vezes, se sobrepondo. No contexto da reabilitação, é provável que todas essas abordagens sejam utilizadas pela natureza mutável do paciente e do ambiente.²⁰

Reabilitação em epilepsia

Estudos sobre a reabilitação em epilepsia revelaram resultados significativos. Um estudo de Radford et al.¹⁶ demonstrou melhorias na memória auditivo-verbal e no uso de estratégias cotidianas em 31 pacientes com epilepsia que receberam reabilitação neuropsicológica em grupo de curta duração.

Fuentes et al.¹⁷ acrescentam que pacientes com epilepsia do lobo temporal esquerdo enfrentam desafios de ajuste social, indicando que a reabilitação pode ser uma estratégia crucial para superar essas dificuldades. Thompson et al.¹⁸ constataram que a reabilitação neuropsicológica, independentemente do uso de recursos tecnológicos, pode reduzir queixas de memória em pacientes com epilepsia. Geraldi et al.¹⁹ revisaram melhorias na aprendizagem verbal e na habilidade de nomeação em um grupo de pacientes após lobectomia temporal dominante, evidenciadas por mudanças nos padrões de ativação em ressonância cerebral funcional.

Essas pesquisas destacam a importância do tratamento clínico ou cirúrgico para pacientes com epilepsia e enfatizam a relevância da reabilitação na minimização de déficits cognitivos, confirmando que a continuidade de uma vida produtiva não depende apenas da saúde física, mas também dos desempenhos cognitivo e emocional do indivíduo.

O tratamento adequado com reabilitação é crucial para que se melhore a inserção social, o que gera reflexos tanto sobre a empregabilidade quanto sobre os direitos sociais. Por outro lado, a diminuição do estigma e informações adequadas também podem gerar mais acesso a esse tratamento, bem como aos direitos sociais.

Deste modo, são dois os pilares: tratamento e informação. Quanto mais houver de cada um, melhor será a vida dos pacientes, das famílias e, por conseguinte, da sociedade.

Referências bibliográficas

1. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav.* 2010;17(1):103-8.
2. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The history of epilepsy: from ancient mystery to modern misconception. *Cureus.* 2021;13:e13953.
3. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The history of epilepsy: from ancient mystery to modern misconception. *Cureus.* 2021;13:e13953.
4. Htwe ZM, Phyu WL, Nyein ZZ, et al. Correlation between depression and perceived stigma among people living with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;146:109372.
5. Boer HM. Overview and perspectives of employment in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(suppl. 1):52-4.
6. Steiger BK, Jokeit H. Why epilepsy challenges social life. *Seizure.* 2017;44:194-8.
7. Jones C, Atkinson P, Memon A, et al. Experiences and needs of parents of young children with active epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav.* 2019;90:37-44.
8. Berg AT, Baca CB, Rychlik K, et al. Determinants of social outcomes in adults with childhood-onset epilepsy. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153944.
9. Examining the economic impact and implications of epilepsy. *AJMC.* 2020. Disponível em: <https://www.ajmc.com/view/examining-the-economic-impact-and-implications-of-epilepsy>. Acesso em: 13 set. 2024.
10. Joshi HS, Mahmood SE, Bamel A, et al. Perception of epilepsy among the urban secondary school children of Bareilly district. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15(2):125-7.
11. Eling P. History of neuropsychological assessment. *Front Neurol Neurosci.* 2019;44:164-78.

12. Vinti V, Dell'Isola GB, Tascini G, et al. Temporal lobe epilepsy and psychiatric comorbidity. *Front Neurol.* 2021;12:775781.
13. Ponds RW, Hendriks M. Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy. *Seizure.* 2006;15(4):267-73.
14. Cicerone K, Levin H, Malec J, et al. Cognitive rehabilitation interventions for executive function: moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. *J Cogn Neurosci.* 2006;18(7):1212-22.
15. Wilson BA. Reabilitacao da memória _ Integrando teoria e prática. Porto Alegre: Artmed, 2011.
16. Radford K, Lah S, Thayer Z, et al. Effective group-based memory training for patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):272-8.
17. Gois J, Valente K, Vicentiis S, et al. Assessment of psychosocial adjustment in patients with temporal lobe epilepsy using a standard measure. *Epilepsy Behav.* 2011;20(1):89-94.
18. Thompson PJ, et al. Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2016;38:68-74.
19. Geraldi CV, Escorsi-Rosset S, Thompson P, et al. Potential role of a cognitive rehabilitation program following left temporal lobe epilepsy surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(6):359-65.

Crises epilépticas nas nefropatias aguda e crônica

Marcos Vinicius de Sousa



Introdução

Pessoas com alteração de função renal podem apresentar acometimento das funções do sistema nervoso central (SNC) por alterações da composição dos fluidos corporais, acúmulo de toxinas urêmicas, distúrbios metabólicos e hemodinâmicos, inflamação e perda da integridade da barreira hematoencefálica. Além disso, a alteração da função renal pode impactar a farmacocinética dos fármacos antiepilépticos, uma vez que sua distribuição no corpo varia de acordo com o volume de distribuição, a ligação às proteínas plasmáticas e a via de excreção.

Dessa forma, é importante conhecer as particularidades apresentadas pelo paciente com doença renal que é acometido por condições neurológicas, bem como a influência das diversas modalidades de tratamento da doença renal sobre os sintomas neurológicos.

Crises epilépticas na injúria renal aguda

De acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a injúria renal aguda (IRA) é definida como um aumento do valor da creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL em 48 horas ou incremento do valor da creatinina sérica igual ou superior a 1,5 vez seu valor basal nos últimos sete dias, ou débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h por seis horas. Pacientes com IRA podem apresentar crises epilépticas por diversas razões, como distúrbios eletrolíticos ou glicêmicos, intensidade da uremia e variações na concentração de ureia sérica e situações específicas associadas à etiologia da IRA (Tabela 1).

Tabela 1. Causas de crises epilépticas na IRA

<p>Distúrbios eletrolíticos e glicêmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiponatremia Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipoglicemia e hiperglicemia
<p>Encefalopatia urêmica</p>
<p>Situações específicas associadas à etiologia da IRA</p> <ul style="list-style-type: none"> Microangiopatia trombótica Eclâmpsia

Distúrbios eletrolíticos ou glicêmicos

Hiponatremia

A redução da concentração de sódio sérico causa redução da osmolalidade sérica, com a criação de um gradiente osmolar que favorece o movimento de água para o interior das células, causando edema. Aproximadamente 3% dos casos de hiponatremia podem se manifestar com crises convulsivas, geralmente do tipo tônico-clônicas generalizadas, associadas a um estado confusional prodrômico. O tratamento da hiponatremia tem como objetivos reduzir os sintomas e a pressão intracraniana em pacientes em risco de desenvolver herniação cerebral e prevenir novos episódios de hiponatremia.

A correção da hiponatremia deve ser cuidadosa, a fim de evitar a variação excessiva da concentração de sódio e a ocorrência da síndrome da desmielinização osmótica (SDO). Pacientes com SDO podem desenvolver sintomas parcialmente reversíveis ou irreversíveis, como disartria, disfagia, paraparesia ou tetraparesia, alterações comportamentais, distúrbios de movimento, crises convulsivas, letargia, confusão mental, obnubilação e coma. Tais sintomas podem se desenvolver em dois a três dias após a correção do sódio sérico. São considerados fatores de risco para a SDO: etilismo, desnutrição grave, doença hepática avançada e hiponatremia intensa (sódio sérico inferior a 120 mEq/L) com duração superior a dois a três dias ou desconhecida.

O tratamento inicial da hiponatremia em casos de sódio sérico inferior a 130 mEq/L e/ou associados a crises convulsivas compreende a infusão endovenosa de 100 mL de solução salina hipertônica a 3% em *bolus*, seguida de duas infusões adicionais de 100 mL em caso de persistência dos sintomas, realizadas em um período de 30 minutos, totalizando 300 mL de solução. Pacientes em tratamento devem ter a concentração de sódio sérico monitorizada a cada duas a três horas, objetivando uma taxa de correção máxima de sódio sérico de 8 mEq/L em 24 horas para prevenir a SDO, com interrupção da infusão de solução salina hipertônica e redução da frequência de monitorização após elevação da concentração de sódio sérico de 4 a 6 mEq/L.

A prevenção de novos episódios de hiponatremia envolve restrição hídrica para casos de síndrome edemigênica (insuficiência cardíaca e cirrose), síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), IRA e polidipsia primária. Outros tratamentos devem ser considerados, a depender do quadro clínico, como o uso de diuréticos de alça ou de antagonistas dos receptores de vasopressina.

Hipocalcemia

O cálcio sérico apresenta-se predominantemente ligado a proteínas, principalmente à albumina, de forma que sua concentração sérica total em pacientes com redução ou aumento da albumina sérica pode não refletir, de forma acurada, a concentração de cálcio ionizado. Dessa forma, são recomendados a medida do cálcio ionizado sérico ou o cálculo do cálcio ionizado sérico estimado nos casos de doenças que possam cursar com alterações na concentração de albumina sérica.

A redução da concentração de cálcio extracelular resulta em um estado de hiperexcitabilidade neuronal, com a ocorrência de crises convulsivas motoras focais ou tônico-clônicas generalizadas em 20% a 25% dos casos. O tratamento indicado para os casos de hipocalcemia associada a crises convulsivas ou hipocalcemia intensa (cálcio ionizado $\leq 0,8$ mmol/L) é a infusão endovenosa de 90 a 180 mg de cálcio elementar (1 a 2 g de gluconato de cálcio diluído em 50 mL de solução de glicose a 5% ou solução salina) em um período de 10 a 20 minutos, com nova infusão após 10 a 60 minutos, caso seja necessário. A prevenção de novos episódios de hipocalcemia sintomática envolve a identificação e a correção dos possíveis fatores desencadeantes e a suplementação de cálcio.

Hipomagnesemia

O magnésio tem efeito estabilizador sobre a membrana celular e interage com receptores glutamato subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) que, quando ativados, levam a uma despolarização neuronal massiva. A hipomagnesemia é considerada grave quando a concentração de magnésio sérico é inferior a 1 mEq/L, podendo desencadear crises convulsivas nessas situações. Nesses casos, o tratamento da hipomagnesemia envolve infusão endovenosa de 1 a 2 g de sulfato de magnésio em cinco minutos, seguida de infusão de 1 a 2 g/h nas primeiras horas subsequentes. O tratamento deve ser feito com cautela em pacientes com disfunção renal pelo risco de hipermagnesemia, uma vez que o magnésio tem excreção renal.

Em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min/1,73 m², a dose infundida deve ser reduzida em 50% ou mais, com monitorização do magnésio sérico durante o tratamento. A prevenção de novos episódios de hipomagnesemia sintomática envolve a identificação e a correção de potenciais fatores desencadeantes, podendo ser necessária a administração de reposição oral de magnésio de forma contínua.

Hipoglicemia e hiperglicemia

Diversos fatores aumentam o risco de hipoglicemia em pacientes com doença renal, como diminuição da ingestão calórica por anorexia e da depuração renal de insulina, redução da gliconeogênese renal por diminuição da massa renal ativa e do metabolismo hepático de insulina e redução do metabolismo de drogas e fármacos que podem diminuir a concentração plasmática de glicose. Crises convulsivas desencadeadas por hipoglicemia estão relacionadas a aumento da osmolalidade cerebral por incremento do transporte líquido causado pela insulina. Sintomas prodrômicos incluem sudorese, taquicardia, ansiedade e confusão mental. Convulsões aumentam muito a taxa metabólica cerebral, elevando o consumo de oxigênio, o fluxo sanguíneo cerebral e a captação de glicose pelos neurônios.

O quadro clínico de hiperglicemia é modificado quando o paciente apresenta redução da função renal, uma vez que ocorre perda do mecanismo de glicosúria, podendo resultar em hiperglicemia grave, com nível sérico de glicose superior a 1.000 mg/dL. Como não ocorre perda de água induzida por hiperglicemia nesses casos, hiperosmolalidade grave com alteração do estado mental é mais incomum nessa população. O manejo da hiperglicemia em pacientes com insuficiência renal é diferente daquele da população geral, pois a administração de grandes quantidades de volume geralmente é contraindicada, sendo a de insulina geralmente suficiente para corrigir anormalidades clínicas e laboratoriais. A hiperglicemia não cetótica ocorre mais comumente em idosos adultos diabéticos e pode causar convulsão motora focal.

O cérebro humano consome cerca de 20% da energia proveniente da glicose de todo o corpo. Estoques de glicogênio no cérebro são pequenos e limitados aos astrócitos, portanto o cérebro é dependente da glicose proveniente da circulação sistêmica. Dessa maneira, episódios de hipoglicemia ou hiperglicemia têm potencial efeito sobre o SNC.

Crises epilépticas são as manifestações neurológicas mais frequentes da hiperglicemia não cetótica, complicação aguda do diabetes melito. O tratamento dessa condição consiste na correção do distúrbio metabólico subjacente, enquanto medicações antiepilépticas podem até piorar as crises. Pacientes com diagnóstico de epilepsia crônica podem apresentar disfunção dos transportadores de glicose cerebrais, agravando a captação de glicose pelo cérebro, tornando esses pacientes mais sensíveis às variações de glicemia.

Intensidade de uremia e variações na concentração de ureia sérica

Pacientes com IRA que cursam com grande elevação da concentração de ureia sérica podem apresentar disfunção do SNC, denominada encefalopatia urêmica. Manifestações clínicas iniciais da encefalopatia urêmica são sutis, como embotamento afetivo e irritabilidade. Os traçados médios evocados por estímulos no eletroencefalograma podem ser anormais nessa fase. À medida que a uremia avança, podem surgir desorientação, *delirium*, torpor, crises convulsivas e coma. A encefalopatia urêmica requer tratamento dialítico de urgência e os sintomas neurológicos costumam regredir em cerca de uma semana após o início da diálise. A correção rápida dos valores de ureia sérica pode causar um quadro de disfunção neurológica denominado síndrome de desequilíbrio, caracterizada pelo surgimento de sintomas neurológicos ao final ou imediatamente após a diálise, como como inquietude, cefaleia, náuseas, vômitos e, em casos mais graves, confusão mental e convulsões.

A possível causa dessa síndrome é o atraso nos deslocamentos osmolares entre o sangue e o encéfalo e alterações no pH encefálico durante a diálise. A síndrome do desequilíbrio é prevenida com a realização de sessões iniciais de diálise mais curtas, para reduzir mais lentamente os níveis séricos de ureia ao longo dos dias de tratamento. Nesses casos, o uso rotineiro de anticonvulsivantes deve ser evitado.

Situações específicas associadas à etiologia da injúria renal aguda

Microangiopatia trombótica

O endotélio participa ativamente da produção e da secreção de substâncias que garantem seu reparo em caso de lesão, como o fator de von Willebrand (FvW), uma glicoproteína multimérica cuja liberação para o plasma é estimulada por substâncias como histamina, toxina Shiga, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-8 e interleucina-6. O FvW causa adesão plaquetária ao endotélio lesado e formação do trombo plaquetário, contribuindo para o reparo do endotélio. A enzima ADAMTS13, sintetizada no fígado, atua no plasma clivando e removendo o FvW da circulação, diminuindo a agregação plaquetária. A deficiência qualitativa ou quantitativa dessa enzima, causada por mutações do gene responsável por sua síntese, presença de autoanticorpos inibitórios, doença hepática ou outras causas, resulta em acúmulo de grandes multímeros de FvW no plasma, aumentando a agregação plaquetária e a formação de trombos.

A microangiopatia trombótica (MAT) é uma condição caracterizada por disfunção ou lesão endotelial, resultando em oclusão microvascular por trombos de plaquetas e consequente anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão orgânica por isquemia. A lesão endotelial, a ativação plaquetária e a hemólise causam a ativação da cascata de complemento e do sistema de coagulação.

Algumas situações estão associadas a aumento do risco de desenvolvimento de MAT, como a disfunção da enzima ADAMTS13 e do sistema complemento, bem como a causas metabólicas, infecções, doenças autoimunes, neoplasias, uso de medicações e emergência hipertensiva. O principal órgão acometido na MAT é o rim, mas também podem ocorrer lesões no SNC, nos sistemas cardiovascular e respiratório e no trato digestivo.

As duas condições clássicas que se manifestam com MAT são a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), caracterizada pelos sintomas clássicos da MAT, e a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), que, além dos sintomas clássicos citados, cursa com febre e sinais neurológicos. Tanto a SHU como a PTT podem causar o desenvolvimento de crises convulsivas. A fisiopatologia da SHU está associada a diversas situações, como a desregulação do sistema de complemento por efeito de toxina bacteriana (SHU típica), mutação nos genes que codificam as proteínas reguladoras do sistema de complemento ou desenvolvimento de autoanticorpos adquiridos contra certos fatores do complemento (SHU atípica).

Por sua vez, a PTT pode ser decorrente da ação de autoanticorpos anti-ADAMTS13 (formas imunomediadas) ou da liberação de grandes quantidades de FvW pelas células endoteliais, excedendo a capacidade de degradação destes pela ADAMTS13 (formas secundárias).

A investigação diagnóstica para distinção entre SHU e PTT é essencial para instituir um tratamento adequado. Enquanto na PTT o comprometimento renal costuma ser moderado, na SHU ocorre frequentemente progressão para insuficiência renal com necessidade de diálise. O tratamento da PTT aguda envolve a realização de plasmáfêrese, com substituição do plasma do paciente por plasma fresco congelado ou por sobrenadante do crioprecipitado, que contém a enzima ADAMTS13, além do uso de corticoide em doses elevadas (prednisona 2 mg/kg/dia).

Em pacientes refratários ao tratamento, pode ser necessário tratamento com rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que depleta os linfócitos B circulantes. Por sua vez, o tratamento das MATs associadas à desregulação do complemento envolve a administração de medicações direcionadas contra os fatores do complemento, como eculizumabe (anticorpo monoclonal anti-C5).

O tratamento das MATs associadas à infecção consiste em terapia de suporte, enquanto nas formas associadas o uso de fármacos deve ser interrompido. As MATs associadas a doenças autoimunes e neoplasias devem ser tratadas com imunossupressão e tratamento das doenças associadas, respectivamente.

Eclâmpsia

A pré-eclâmpsia (PE) é definida como doença hipertensiva durante a gestação acompanhada por proteinúria, lesões de outros órgão-alvo maternos ou disfunção uteroplacentária, diagnosticadas após 20 semanas de gestação. Por sua vez, a eclâmpsia é o desenvolvimento de crise convulsiva em uma mulher com PE, na ausência de outras causas identificáveis.

A PE é uma das principais complicações da gestação, atingindo 4% a 5% das gestantes em todo o mundo, com potencial impacto na morbidade e na mortalidade materna e na fetal. São considerados fatores de risco para PE a nuliparidade, extremos de idade materna (menos de 20 anos ou mais de 35 anos), antecedentes de PE em gestação anterior, gestações múltiplas, a história familiar de PE e comorbidades, como hipertensão crônica, diabetes melito, doença renal, síndrome de anticorpo antifosfolípide, trombofilia, doença autoimune e infertilidade.

A patogênese da PE envolve um distúrbio na placentação, com consequente isquemia placentária e liberação de substâncias na circulação materna capazes de induzir manifestações clínicas da doença. O remodelamento deficiente da artéria uterina espiralada durante a placentação resulta em isquemia placentária, com consequente liberação de fatores antiangiogênicos, como fator semelhante à tirosina quinase 1 (sFlt-1), receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular solúvel (sVEGFR-1) e endoglina solúvel (sEng).

Além disso, fatores genéticos, ambientais e imunológicos, como a produção de anticorpos contra o receptor AT-1 da angiotensina, podem contribuir para o desenvolvimento da PE. A ação conjunta desses fatores induz inflamação intravascular, disfunção de células endoteliais e geração excessiva de trombina. Nos rins, o fator antiangiogênico sFlt-1 impede a ligação do VEGF a receptores em células endoteliais renais, causando edema celular e consequente obstrução capilar (endoteliose glomerular), mesangiólise e redução da produção de fatores vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaciclina.

A disfunção endotelial causa liberação de tromboxano A₂, ativação do complemento e desequilíbrio entre fatores anticoagulantes e pró-coagulantes, com coagulação nos vasos glomerulares e consequente redução da

filtração glomerular. A ação dos autoanticorpos antirreceptores AT-1 da angiotensina causa aumento do estresse oxidativo e da secreção de endotelina-1, potente vasoconstritor que contribui para a hipertensão.

Altas concentrações de sFLT1 inibem a expressão de proteínas podocitárias que compõem a fenda de filtração, como a sinaptopodina e a nefrina, aumentando a separação entre os podócitos, contribuindo para a proteinúria. No SNC, ocorre vasospasmo cerebral intenso difuso, com conseqüente hipoperfusão local. Acredita-se que a eclâmpsia seja uma forma de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) e apresente semelhanças com a encefalopatia hipertensiva, na qual elevações agudas da pressão arterial causam dilatação forçada sobre artérias e arteríolas cerebrais vasoconstritas, com aumento da permeabilidade da barreira hema-toencefálica, levando a edema cerebral. Convulsões resultam da liberação excessiva de neurotransmissores excitotóxicos, como o glutamato, com conseqüente ativação de receptores NMDA, despolarização maciça de redes neuronais e explosão de potenciais de ação.

A prevenção de PE envolve a administração de aspirina (75 a 162 mg/dia) e suplementação de cálcio (1,2 a 2,5 g/dia) nos casos em que a ingestão deste seja inferior a 600 mg/dia, idealmente antes de 16 semanas de gestação. A administração endovenosa de sulfato de magnésio é uma medida amplamente utilizada para prevenir crises convulsivas em mulheres com PE. O magnésio é um antagonista dos canais de cálcio presente no músculo liso vascular, atuando no relaxamento arterial e na redução do vasospasmo.

O magnésio causa aumento da produção de prostaglandina I₂ no endotélio, reduzindo a agregação plaquetária e aumentando a produção de óxido nítrico, causando vasodilatação. O magnésio tem efeito vasodilatador potente nas artérias uterinas, mesentéricas e aorta, com efeito menor sobre as artérias cerebrais.

No SNC, a diminuição do cálcio em células endoteliais inibe a contração dessas células e a abertura de junções entre estas, diminuindo sua permeabilidade e limitando o transporte paracelular de conteúdos vasculares relacionados à gênese do edema e das convulsões. É possível que o sulfato de magnésio também diminua o transporte transcelular e a ação de aquaporina-4 presentes no endotélio e em astrócitos, contribuindo para a redução do edema. A ação anticonvulsivante do sulfato de magnésio está relacionada ao aumento do limiar convulsivo, inibindo receptores NMDA e limitando o efeito do glutamato.

Dessa forma, recomenda-se tratamento com sulfato de magnésio em caso de diagnóstico de PE, com a administração de 4 g, via endovenosa, seguido de infusão de 1 g/h, via endovenosa, até o parto, com manutenção em pelo menos 24 h após o parto.

Crises epilépticas na doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) consiste na existência de anormalidades da estrutura ou função dos rins com repercussão à saúde, presentes por mais de três meses. São critérios diagnósticos de DRC a redução da TFG a valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m² e/ou um dos seguintes marcadores: albuminúria superior a 30 mg/24 h, anormalidades no sedimento urinário, distúrbios eletrolíticos causados por tubulopatias, anormalidades histológicas verificadas em biópsia renal, anormalidades renais detectadas em exames de imagem ou antecedente de transplante renal.

Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com insuficiência renal apresentem crises convulsivas. A prevalência de epilepsia nessa população é desconhecida, embora causas comuns de epilepsia na população geral, como doenças cerebrovasculares, ocorram com mais frequência em pacientes com DRC. Assim como ocorre na IRA, distúrbios eletrolíticos e glicêmicos, a encefalopatia urêmica e a síndrome do desequilíbrio também podem causar crises convulsivas em pacientes com DRC.

Algumas condições específicas da DRC avançada também estão relacionadas ao desenvolvimento de crises convulsivas, como o uso de algumas medicações, intoxicações e intercorrências associadas ao procedimento dialítico (Tabela 2). A redução significativa da TFG também pode causar alterações do metabolismo das medicações antiepilépticas, com potencial efeito na sua ação.

Tabela 2. Causas de crises epilépticas na DRC

Encefalopatia urêmica
Medicações Efeito indireto: eritropoetina Redução do limiar convulsivo: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, quinolonas, meperidina, aciclovir, teofilina, lítio, metoclopramida Alteração do nível terapêutico: fármacos antiepilépticos
Intoxicação: carambola, alumínio
Intercorrências associadas à diálise Síndrome do desequilíbrio Distúrbios eletrolíticos e glicêmicos Hipotensão arterial ou hipertensão arterial grave

Crises convulsivas associadas ao uso de medicações

A eritropoetina é uma medicação frequentemente usada em pacientes com DRC avançada, visto que permite a manutenção dos valores adequados de hemoglobina nesses pacientes, prevenindo quadros de anemia sintomática com necessidade de hemotransfusões frequentes. O efeito do uso de eritropoetina no desenvolvimento de encefalopatia hipertensiva e crises convulsivas é controverso.

Alguns estudos verificaram associação do uso de eritropoetina em altas doses com o surgimento de crises convulsivas, possivelmente pela rápida correção da anemia, com consequente aumento da viscosidade sanguínea, incremento da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Dessa forma, é importante que outras condições sejam investigadas nos casos em que seja necessário o uso de altas doses de eritropoetina, como má adesão ao tratamento, deficiência de nutrientes (ferro, folato ou vitamina B12), hipotireoidismo, hiperparatireoidismo grave, infecção, inflamação, sangramento, hemólise, hemoglobinopatias, uso de medicações como inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonista de receptores de angiotensina II, entre outras.

Algumas medicações e seus metabólitos podem reduzir o limiar convulsivo em pacientes com DRC em diálise, como penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, quinolonas, aciclovir, teofilina, lítio e metoclopramida. Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas crises induzidas por antibióticos incluem antagonismos direto e indireto de receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA), a inibição da síntese de GABA e a ação agonista de receptores NMDA. Algumas condições podem contribuir para a neurotoxicidade desses fármacos, como insuficiências renal e hepática, doença cerebrovascular, trauma cranioencefálico e antecedentes de epilepsia.

O uso concomitante dessas medicações com FAEs também pode interferir na farmacocinética e na eficácia dos medicamentos. O manejo das crises convulsivas associadas ao uso dessas medicações envolve o ajuste da dose em caso de disfunção renal, a monitorização terapêutica dos medicamentos e a suspensão dos fármacos envolvidos sempre que possível.

Crises convulsivas associadas à intoxicação

Algumas substâncias têm potencial de desencadear convulsões em quadros de intoxicação em pacientes com DRC. A carambola, fruta comum em regiões tropicais, contém uma molécula conhecida como caramboxina, que é excretada normalmente pelos rins. Essa molécula apresenta propriedades neuroexcitatórias em receptores no SNC, podendo desencadear convulsões pelo desequilíbrio entre fatores excitatórios e inibitórios cerebrais.

O manejo de pacientes deve levar em consideração a gravidade dos sintomas renais e neurológicos, de forma que em pacientes com hipervolemia, hipercalemia, acidose, uremia ou sintomas neurológicos graves pode ser necessário tratamento dialítico.

O alumínio é um elemento muito utilizado para o tratamento da água em sistemas de abastecimento e foi empregado por muito tempo como um quelante de fósforo em pacientes com DRC. A intoxicação por alumínio é uma condição considerada rara atualmente, em razão da melhora da pureza da água utilizada na hemodiálise e do desenvolvimento de quelantes sem alumínio. Embora seja rara, a intoxicação por alumínio ainda gera muita preocupação, sobretudo em pacientes com DRC, em razão de seus potenciais efeitos graves no organismo.

Pacientes com intoxicação por alumínio podem desenvolver encefalopatia induzida por alumínio, condição que pode cursar com crises convulsivas. Em todos os casos de intoxicação por alumínio, é preciso identificar e interromper a exposição, realizar hemodiálise intensiva com membranas de alto fluxo e administrar quelantes de alumínio.

Intercorrências associadas à diálise

Pacientes com DRC em tratamento dialítico também são suscetíveis às condições já citadas que podem desencadear crises, como encefalopatia urêmica, síndrome do desequilíbrio, distúrbios eletrolíticos ou glicêmicos, hipotensão arterial grave, hipertensão arterial grave e intoxicação. Pacientes com hipocalcemia antes do tratamento dialítico podem apresentar convulsão decorrente da redução da concentração sérica do cálcio ionizado durante ou logo após a diálise, em razão da rápida correção da acidose.

O uso de soluções de hemodiálise sem glicose pode desencadear episódios de hipoglicemia e crises convulsivas durante a sessão, sobretudo em pacientes que fazem uso de insulina em altas doses.

Hipotensão arterial intradialítica é uma complicação comum em pacientes com DRC em hemodiálise e está relacionada a fatores como grandes variações do volume sanguíneo, ausência de vasoconstrição durante o procedimento ou a fatores cardíacos. A redução abrupta e intensa da perfusão cerebral pode desencadear episódios de convulsão. A prevenção de hipotensão arterial intradialítica envolve a avaliação correta do peso seco do paciente (peso corporal sem edema), realização de sessões de diálise mais frequentes com menor volume ultrafiltrado, ajuste do sódio e da temperatura do banho de diálise e tratamento da doença cardíaca associada. O tratamento da hipotensão arterial intradialítica envolve hidratação venosa ou uso de substâncias hipertônicas (solução salina, glicose ou manitol).

Hipertensão arterial por hipervolemia é comum em pacientes com DRC avançada, sobretudo em dialíticos com má adesão ao tratamento, podendo causar encefalopatia hipertensiva por aumento súbito da perfusão cerebral durante os episódios de hipertensão grave. A encefalopatia hipertensiva é caracterizada por sintomas neurológicos associados à elevação aguda e grave da pressão arterial, geralmente com pressão arterial sistólica superior a 220 mmHg ou pressão arterial diastólica superior a 120 mmHg. Embora as crises convulsivas sejam mais comumente do tipo generalizada, podem ocorrer crises convulsivas focais em casos de encefalopatia hipertensiva.

Exame de imagem na encefalopatia hipertensiva revela sinais de edema cerebral; o papiledema identificado ao exame de fundo de olho é compatível com esse diagnóstico. O tratamento envolve cuidados intensivos, com administração de anti-hipertensivos parenterais para redução da pressão arterial em 20% a 25% nas primeiras horas, com o objetivo de atingir 160/100 mmHg em duas a seis horas.

O tratamento imediato de crises epilépticas de pacientes em tratamento hemodialítico envolve interrupção da sessão, hidratação endovenosa e suplementação de oxigênio nasal, se indicadas, com proteção do acesso vascular e do paciente para evitar lesões durante a crise. A primeira linha de tratamento das crises epilépticas agudas durante a diálise é a administração endovenosa de benzodiazepínicos, com posterior avaliação da necessidade de outras medicações antiepilépticas.

A análise sanguínea deve ser realizada para identificar e tratar potenciais fatores desencadeantes da crise. O tratamento antiepiléptico de manutenção deve ser realizado considerando as características de cada medicação, como necessidade de ajuste da dose e administração de dose adicional imediatamente após a hemodiálise para manutenção do nível sanguíneo terapêutico.

Metabolismo de fármacos antiepilépticos na doença renal

Em pacientes com diagnósticos concomitantes de DRC e epilepsia, ou nos casos de crises epilépticas recorrentes, o uso de medicações anticonvulsivantes geralmente é indicado. Algumas medicações antiepilépticas apresentam alta ligação a proteínas plasmáticas (mais de 90%), como a fenitoína e o ácido valproico, podendo apresentar redução significativa em situações de hipoalbuminemia, como desnutrição, síndrome nefrótica e uremia. Nessas situações, pode ocorrer elevação das frações livres dos fármacos, com aumento do risco de efeitos adversos e toxicidade.

O manejo de pacientes com crises convulsivas e DRC pode ser desafiador, uma vez que muitas medicações anticonvulsivantes são excretadas pelos rins e podem ser removidas pela diálise. Dessa forma, medicações anticonvulsivantes que apresentam ao menos 30% de excreção urinária em forma inalterada devem ter a dose ajustada em pacientes com insuficiência renal. Algumas medicações anticonvulsivantes têm potencial de toxicidade renal, podendo desencadear nefrolitíase, acidose tubular renal, nefrite intersticial, edema periférico e distúrbios eletrolíticos.

Tais medicações devem ser utilizadas com cautela em pacientes com diagnóstico de doença renal, inclusive naqueles em terapia renal substitutiva, uma vez que a manutenção da depuração renal residual é importante para os manejos volêmico e metabólico adequados desses pacientes.

Referências bibliográficas

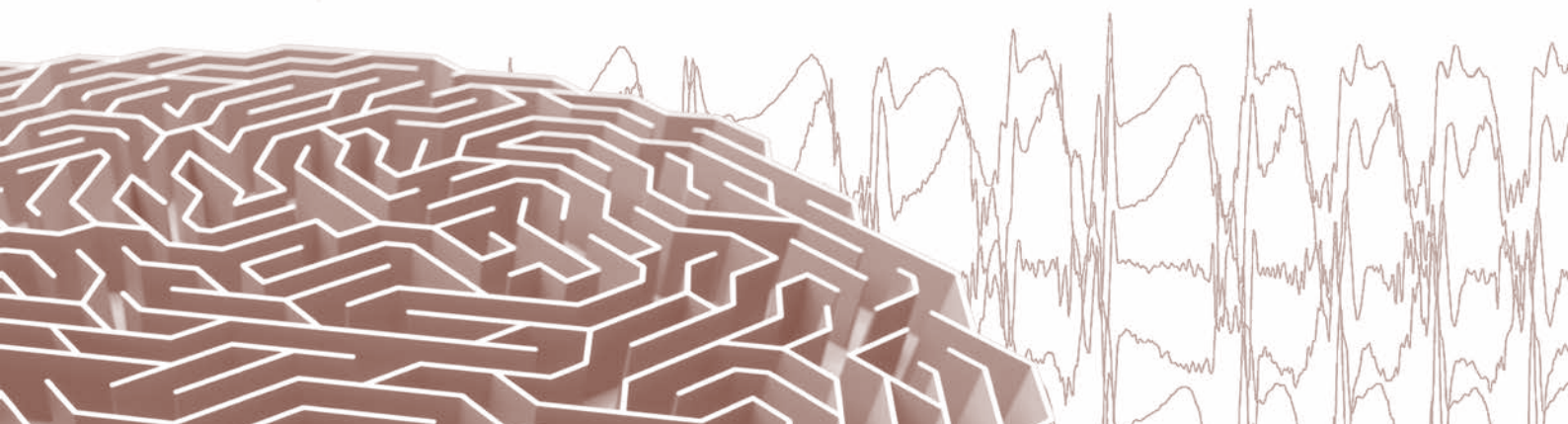
1. Bartolini E, Ferrari AR, Fiori S, et al. Glycaemic imbalances in seizures and epilepsy of paediatric age: a literature review. *J Clin Med*. 2023;12(7):2580.
2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.
3. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (ed.). *Manual de diálise*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
4. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia. *Stroke*. 2009;40(4):1169-75.
5. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, et al. Renal thrombotic microangiopathy: a review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605.
6. Gungor O, Aydin Z, Inci A, et al. Seizures in patients with kidney diseases: a neglected problem? *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):291-9.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;2(1):19-36.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia in Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;2(4):299-310.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):19-62.
10. Licchetta L, Ferri L, Morsillo F, et al. Clinical characterization of non-ketotic hyperglycemia-related seizures: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Seizure*. 2023;106:50-7.
11. Marvanova M. Pharmacokinetic characteristics of antiepileptic drugs (AEDs). *Mental Health Clinician*. 2016;6(1):8-20.
12. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.
13. Szagar M. Kidney disease and epilepsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(9):105651.
14. Titoff V, Moury HN, Titoff IB, et al. Seizures, antiepileptic drugs, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):90-101.
15. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure*. 2020;81:167-74.

Como evitar erros médicos para pessoas com epilepsia?

Marina Koutsodontis Machado Alvim

João Daniel Hobeika

Clarissa Lin Yasuda



O que é iatrogenia? O que é erro médico?

O termo iatrogenia deriva do prefixo grego *iatros*, que significa médico, e do sufixo *genesis*, que significa origem ou causa. Nesse contexto, a iatrogenia se refere a qualquer tratamento médico, medicamentoso ou cirúrgico, que provoque um efeito indesejado na saúde do paciente.

Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM), o sentido de iatrogenia abarca o erro médico: “O erro médico é a conduta (omissiva ou comissiva) profissional atípica, irregular ou inadequada contra o paciente durante ou em face de exercício médico, que pode ser caracterizada como imperícia, imprudência ou negligência, mas nunca como dolo”.¹ Dessa forma, entende-se que todo erro médico é uma iatrogenia, pois o paciente desenvolve alterações patológicas a partir de erros ou negligências no tratamento. Contudo, nem toda iatrogenia é um erro médico, na medida em que o termo também se refere às situações nas quais a conduta médica é adequada e regular, mas ainda há prejuízos consequentes do tratamento para o paciente. Nesse sentido, é imperativo estar atento às escolhas de medicação e prescrição, visto que, quando inadequadas, podem causar dano ao paciente, sendo assim classificadas não só como iatrogenias, mas também como erros médicos.

No cotidiano médico, o profissional se depara constantemente com diversas possibilidades terapêuticas e deve julgar a escolha adequada para o tratamento. Segundo o resultado de sua decisão, poder-se-á decidir se seu julgamento foi o melhor para o paciente ou não. Para que o profissional ofereça o melhor tratamento possível a seus pacientes, deverá se manter informado sobre os conhecimentos de sua área de atuação, a fim de julgar adequadamente suas opções terapêuticas.

Evitar prejuízos de medicações e de procedimentos cirúrgicos nem sempre é possível, porém é aconselhável e razoável tentar minimizá-los. Com esse esforço, o médico se distancia da iatrogenia e do erro médico e se aproxima do maior bem-estar do paciente.

Em que situações se causam problemas às pessoas com epilepsia?

- 1 **Diagnóstico:** é o primeiro momento em que a iatrogenia pode ocorrer em casos de epilepsia. Quando um tratamento com fármacos anticrises (FACs) é indicado para o paciente, é necessária a certeza, ou a forte

suspeita, de seu diagnóstico. Entretanto, não é incomum observar pacientes em uso contínuo de FACs sem necessidade. O contrário também é prejudicial, quando o paciente apresenta crises não diagnosticadas e segue sem tratamento, mesmo podendo se beneficiar dele.

- 2 Escolha do FAC:** atualmente, estão disponíveis diversos medicamentos para controle da epilepsia no mercado e, com isso, a individualização do tratamento é facilitada. Fatores como sexo, idade, estilo de vida, tipo de epilepsia e comorbidades devem influenciar e guiar a escolha do fármaco mais apropriado, na medida em que caracterizam e distinguem o indivíduo.

Nos próximos tópicos deste capítulo, será discutido ponto a ponto o que deve ser considerado para melhorar a conduta médica em relação ao tratamento do paciente com epilepsia.

Diagnóstico

Como já discutido em outros capítulos, o diagnóstico de epilepsia, de acordo com a International League Against Epilepsy,² é feito quando o paciente apresenta:

- duas crises epiléticas não provocadas em um intervalo superior a 24 horas;
- uma crise não provocada e a probabilidade de recorrência de crises similar ao risco de recorrência geral, estimado em pelo menos 60%, após duas crises não provocadas, nos próximos dez anos. Como exemplos, pode-se citar a crise em sono, o eletroencefalograma (EEG) com atividade epileptiforme e a evidência clínica por imagem de lesão cerebral com potencial epileptogênico;
- diagnóstico de síndrome epilética.

Situações que geram dúvidas:

- 1 Crises sintomáticas:** nesse contexto, não é correto diagnosticar a epilepsia em pacientes com crises secundárias a hiponatremia, hiponatremia e outras causas corrigíveis.
- 2 Imagem ou EEG alterados sem crises:** o tratamento com FAC de pessoas sem crises com EEG alterado ou alterações isoladas na imagem (como neurocisticercose ou cirurgia prévia) também configura conduta equivocada. Em ambos os casos, esses pacientes receberão tratamento medicamentoso, geralmente a longo prazo, e arcarão com efeitos colaterais de maneira desnecessária.

- 3 Crises não identificadas:** em algumas situações, os pacientes não recebem o diagnóstico de epilepsia, apesar de apresentarem crises reais; os indivíduos ficam sem tratamento adequado para epilepsia. Esses eventos ocorrem geralmente quando o indivíduo apresenta crises que não evoluem para crise tônico-clônica bilateral. Em casos assim, as manifestações são consideradas eventos secundários ou conversivos, e, de acordo com esse raciocínio, não há indicação de tratamento para epilepsia. Isso implica diversos riscos de saúde e prejuízos à qualidade de vida dos pacientes. Para evitar esse erro, é fundamental compreender a semiologia das crises epiléticas.

Em geral, síndromes epiléticas generalizadas cursam com crises mioclônicas, crises de ausência e crises tônico-clônicas generalizadas, sendo essas últimas as mais conhecidas e de fácil reconhecimento. Por vezes, as mioclonias são descritas pelos pacientes como choques ou abalos e frequentemente não são diagnosticadas como crises. São comuns relatos de acompanhantes descreverem o paciente como uma pessoa desastrada, que derruba coisas pela manhã, uma vez que as crises costumam ser matinais, como no caso da epilepsia mioclônica juvenil. No caso das ausências, por serem muito breves, podem não ser percebidas pelos familiares e o paciente é interpretado como alguém distraído.³

Ademais, as crises focais, que se iniciam de uma parte do cérebro e progressivamente se propagam para outras regiões, normalmente se apresentam (semiologicamente) de acordo com a região de início da crise.⁴ Assim, crises de lobo temporal, por exemplo, podem se iniciar com sintomas não motores, a exemplo de um mal-estar epigástrico ou de um *déjà-vu*. Existem ainda crises que se iniciam com compressões no tórax ou na garganta, ou com sintomas autonômicos, como as insulares.

Por outro lado, crises de lobo occipital e parietal podem provocar sintomas visuais ou sensitivos, respectivamente, enquanto crises de lobo frontal podem cursar com sintomas motores abruptos e amplos, sendo chamadas de crises hipercinéticas por esse motivo.^{5,6} Outros detalhes da semiologia de crises estão no capítulo 1.

Nesse sentido, infere-se que o diagnóstico de crises de origem epilética pode ser complexo, além de ser comumente confundido com transtornos de pânico, de ansiedade, conversivos ou eventos cardiovasculares. É relevante ressaltar que as crises epiléticas costumam ser breves, com duração de segundos ou poucos minutos, e surgem de maneira intermitente. Assim, uma boa anamnese com o paciente e familiares e vídeo das crises, mesmo que filmados por familiares, são essenciais para o reconhecimento da epilepsia.⁷

Adicionalmente, a ressonância magnética e o EEG podem auxiliar a investigação, porém esses exames não excluem o diagnóstico, sendo este essencialmente clínico. Os casos clínicos 1 e 2 descritos nas páginas seguintes exemplificam má conduta em relação ao diagnóstico da epilepsia.

Escolha da medicação

Feito o diagnóstico de epilepsia, a escolha da medicação adequada ao paciente deve ocorrer de forma cautelosa e individualizada. Essa decisão deve considerar evidências científicas, questões farmacológicas e a tolerabilidade da medicação, além das comorbidades do indivíduo e da experiência do médico.⁸

Tipos de epilepsia

A escolha medicamentosa está intimamente vinculada ao tipo de crise epiléptica, visto que a eficiência do fármaco é diferente, a depender do tipo de epilepsia que o paciente apresenta. Conseqüentemente, a descrição dos sintomas pelo paciente e acompanhantes (em conjunto com exames complementares) é essencial para saber se a crise é generalizada ou focal e para decidir qual medicamento deve ser prescrito.

É de conhecimento amplo que grande parte dos FACs pode ser utilizada para epilepsias focais, com exceção das utilizadas para síndromes específicas, como etossuximida e vigabatrina. Por outro lado, alguns fármacos podem piorar o controle de crises no contexto das epilepsias generalizadas. A pacientes com mioclonias e crises de ausência, por exemplo, não se deve prescrever fenitoína, carbamazepina nem oxcarbazepina pelo potencial risco de piora de crises e *status epilepticus*.⁸

Cada medicação tem efeitos colaterais, indicações e interações apresentadas e discutidas em outros capítulos deste livro. No presente momento, serão tratadas apenas questões essenciais para evitar a prescrição inadequada de fármacos conforme as características do paciente.

Quando o paciente em tratamento não apresenta melhora no controle de suas crises, é necessário rever diversos aspectos:

- 1 Se o tipo de medicação é adequado a seu tipo de crise.
- 2 Se a dose é adequada.
- 3 Se a medicação está sendo bem tolerada (fator que influencia diretamente a adesão do paciente ao tratamento).

- 4 Se as doses estão corretamente otimizadas; eventualmente, ocorre prescrição de politerapia em subdoses que não promove o controle adequado das crises.
- 5 Pesquisa ativa de efeitos colaterais: muitas vezes, o paciente não utiliza a medicação de forma apropriada, em decorrência de efeitos colaterais, nem comunica sua decisão ao profissional responsável por falta de uma boa relação médico-paciente.
- 6 Complementarmente, recomenda-se reavaliar o tipo de medicação para tratamento de um tipo de epilepsia nos casos em que os pacientes referem piora do controle de crises com o tratamento prescrito. Os casos clínicos 2 e 3 exemplificam situações de prescrição inadequada.

Idade

A idade é um fator notório na escolha de um tratamento medicamentoso. Conforme demonstram alguns estudos, a incidência da epilepsia é maior na infância e na terceira idade.⁹ Em crianças, a etiologia mais frequente é genética. Contrariamente, em idosos, as etiologias mais frequentes são acidente vascular cerebral (AVC) e demência, sendo as crises epiléticas mais fáceis de controlar. Assim, monoterapias e doses mais baixas são as primeiras tentativas nessa última faixa etária.¹⁰

Para pacientes pediátricos, a escolha medicamentosa deve ser feita com cautela, haja vista alguns efeitos colaterais potencialmente prejudiciais nessa faixa etária, a exemplo da lentificação cognitiva e da piora no desempenho escolar e no desenvolvimento neuropsicomotor.

Em relação aos idosos, a análise a ser feita é diferente. Tais pacientes apresentam as funções renal e hepática reduzidas, portanto seus metabolismos e suas depurações medicamentosas também se encontram alterados. Ademais, geralmente apresentam comorbidades, o que os torna mais predispostos a efeitos colaterais e interações medicamentosas.¹¹ Estudos demonstram que a lamotrigina e o levetiracetam são os FACs mais bem tolerados por esse grupo.¹² Ainda, pela baixa interação medicamentosa, lacosamida e gabapentina também são considerados bons FACs para essa faixa etária.

Ao seguir esse raciocínio, medicamentos indutores enzimáticos, como o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina e a primidona, devem ser evitados pela possibilidade de interação medicamentosa, uma vez que essa população apresenta maior número de comorbidades. É importante ressaltar também efeito negativo sobre a saúde óssea, por alterações do metabolismo do cálcio que podem levar à osteoporose.¹³

A interação medicamentosa pode passar despercebida em diversos casos de pacientes com comorbidades, porém prescrever FACs indutores enzimáticos como primeira opção é inapropriado aos idosos. Por fim, deve-se permanecer atento inclusive a medicamentos com efeitos sedativos ou cognitivos em idosos, a exemplo do fenobarbital e do topiramato.¹¹ O caso 3 evidencia as consequências das interações medicamentosas.

Sexo

Para uma decisão individualizada e assertiva do FAC, é necessário também considerar o sexo do paciente. Alguns FACs influenciam o funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário, o que pode resultar em disfunções testiculares e ovarianas.¹⁴ Logo, é importante sempre questionar o paciente sobre tais disfunções durante as consultas e estar atento aos pacientes que fazem tratamentos hormonais e específicos para disfunções sexuais, assim como tratamento para ovários policísticos.

Adicionalmente, ressalta-se a interação medicamentosa entre fármacos indutores enzimáticos e anticoncepcionais hormonais orais e injetáveis. É de suma importância que o médico questione regularmente o paciente do sexo feminino em idade fértil e com epilepsia acerca da utilização de métodos contraceptivos para garantir que o tratamento para as crises epiléticas não interfira negativamente na atuação do anticoncepcional. Isso é fundamental, considerando que existem estimativas de que cerca de metade das gestações em pacientes com epilepsia não é planejada.¹⁵ A explicação para esse dado está no fato de os fármacos indutores enzimáticos serem capazes de reduzir o nível sérico de métodos hormonais orais ou injetáveis, o que leva à falha terapêutica e pode resultar em gravidez indesejada.

Nesse sentido, dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre ou de hormônio se apresentam como as melhores opções de contracepção quando há uso de fármacos indutores enzimáticos.^{15,16} Além disso, observa-se que a lamotrigina pode ter o nível sérico reduzido pelo uso de hormônios e, assim, também são necessários ajustes na dose do fármaco para a epilepsia nessas situações.¹⁵

Enfim, compreende-se que é necessário um entendimento geral dos FACs e dos contraceptivos usados pela paciente para garantir que ambos os remédios cumpram suas funções com eficácia.

Erros no tratamento da epilepsia em gestantes

Infelizmente, diversos erros no manejo da epilepsia em gestantes persistem na prática clínica geral.

- 1 Suspensão do FAC:** não é incomum a orientação médica para suspensão do uso de FACs em mulheres que descobrem gravidez. É um erro orientar uma paciente com epilepsia a interromper o FAC por estar grávida, na medida em que os riscos de uma crise excedem em gravidade o potencial teratogênico da medicação, como exemplificado no caso clínico 4. Crises epilépticas durante a gestação aumentam consideravelmente o risco de hipóxia fetal, acidose láctica e desacelerações cardíacas, bem como o risco de acidentes e de morte súbita inesperada na epilepsia (do inglês, *sudden unexpected death in epilepsy* [SUDEP]) para a paciente sem tratamento.¹⁵ Gestantes com epilepsia devem receber cuidados de pré e perinatal especializados para evitar riscos de intercorrências maternas e fetais.
- 2 Teratogenicidade:** algumas medicações são mais ou menos associadas a malformações fetais, conforme detalhes do capítulo 8. O ácido valproico é o FAC mais associado a malformações fetais de tubo neural, cardíacas, urogenitais e craniofaciais, com taxa de risco de cerca de 10%.^{15,17} Além disso, está associado a desordens psiquiátricas futuras.¹⁸ Assim, ao prescrever um FAC para uma mulher em idade fértil, o profissional deve prever a possibilidade de gestação e ser responsável pela escolha do fármaco, optando pelo com menos potencial teratogênico e orientando corretamente a paciente. Nesse contexto, por exemplo, o ácido valproico deve ser evitado pelo grupo de pacientes sujeitas à gravidez, com exceção de não haver outra opção por falha terapêutica ou não adaptação aos demais fármacos.¹⁵

Comorbidades

Ao designar o melhor FAC para o indivíduo com epilepsia, deve-se considerar suas comorbidades. Inúmeras interações medicamentosas podem influenciar diretamente o tratamento de outras doenças e transtornos de uma pessoa com epilepsia. Esse assunto é mais bem discutido no capítulo 10, contudo algumas comorbidades estão destacadas a seguir por sua relevância no tratamento da epilepsia.

- 1 Anticoagulantes:** acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e doenças cerebrovasculares são as principais causas de epilepsia em pessoas idosas e representam 30% a 40% dos casos nessa faixa etária. O AVC pode ocorrer quando o paciente apresenta fibrilação atrial e forma coágulos que obstruem artérias no cérebro e, nesse contexto, o uso de anticoagulantes orais é indicado.¹⁹ Os FACs que atuam no citocromo P450 (fenobarbital, fenitoína, primidona e carbamazepina) reduzem os níveis de anticoagulantes, causando riscos de sangramento ou até mesmo perda da sua eficácia, predispondo o paciente a um novo evento isquêmico.¹⁹

Cabe, portanto, cautela no tratamento de pacientes, em especial idosos, que apresentam ambas as condições. O caso clínico 3 exemplifica essa situação.

- 2 **Tratamento de neoplasias e HIV:** algumas interações medicamentosas entre FACs e quimioterápicos e antirretrovirais podem reduzir significativamente a eficácia, levando à falha terapêutica para tratamento das neoplasias e do HIV. Nessas situações, quando o paciente inicia um tratamento contra um tipo de câncer ou o HIV, substitui-se ou escolhe-se um FAC que não prejudique o outro tratamento, visto que tanto os cânceres quanto as doenças decorrentes de infecção por HIV não têm muitas opções farmacológicas, além de a falta de tratamento desses quadros configurar um risco grave à saúde do paciente. O caso clínico 5 exemplifica essa situação.
- 3 **Osteoporose:** é uma doença frequentemente associada ao uso de medicações indutoras enzimáticas, ou seja, o uso de determinados medicamentos para tratamento da epilepsia pode alterar os metabolismos ósseo e do cálcio.²⁰ Compreende-se que a perda de densidade óssea, corroborada pelo uso de indutores enzimáticos, pode causar fraturas graves com alta morbimortalidade para o paciente. Dessa forma, sugere-se que se evite, quando possível, a prescrição desses fármacos a pacientes com epilepsia e, quando necessária a prescrição, que o médico requisite os exames de densitometria regularmente e oriente a reposição e o tratamento da osteopenia/osteoporose. O caso clínico 3 aborda esse tema.
- 4 **Comorbidades psiquiátricas:** são mais frequentes em pessoas com epilepsia em comparação à população geral.¹⁰ Além disso, sintomas de ansiedade e de depressão podem estar associados à refratariedade no tratamento para a epilepsia.²¹ Alguns estudos demonstram que FACs podem estar associados a sintomas de depressão (barbitúricos, levetiracetam), irritabilidade (benzodiazepínicos, lamotrigina, levetiracetam, topiramato), psicose (etossuximida, levetiracetam, fenitoína, topiramato) e ansiedade (levetiracetam).¹⁰ Como consequência desses sintomas, há aumento da morbimortalidade do paciente, inclusive com mais risco de suicídio. Portanto, é fundamental conhecer os antecedentes psiquiátricos do paciente e avaliar a existência de depressão ou ansiedade antes da prescrição de um FAC. O caso clínico 5 ilustra essa situação.
- 5 **Obesidade:** é outra comorbidade que deve ser considerada quando se inicia o tratamento para epilepsia. Conforme a literatura, a prescrição de medicações como valproato de sódio e gabapentina a pacientes obesos é inadequada, uma vez que esses FACs foram relacionados a ganho de peso, aumento da incidência de síndrome metabólica e, conseqüentemente, a mais risco cardiovascular.²²

Também foi identificada a associação entre o uso de topiramato e a perda de apetite e de peso, ou seja, esse medicamento não deve ser indicado a pacientes com baixo índice de massa corpórea.²²

Enfim, é essencial que o médico tenha atenção às contraindicações formais de algumas medicações em casos de outras doenças associadas à epilepsia. Além das situações citadas anteriormente, salienta-se ainda que, a pacientes com glaucoma ocular e litíase renal, topiramato é contraindicado e, em casos de insuficiências renal e hepática, o ajuste deve ser feito conforme a bula. A prescrição equivocada ou negligente dos fármacos, tanto no contexto das comorbidades quanto no de outras individualidades, pode causar danos irreversíveis ao paciente. Nesse sentido, o profissional deve sempre se atentar às boas práticas médicas, a fim de evitar o erro médico e a iatrogenia.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, relatou que desde os 23 anos apresenta episódios de angústia seguidos de rápida alteração da percepção com duração de segundos. Na época, procurou um médico, que afirmou que seu quadro era psiquiátrico e a encaminhou ao especialista. Durante a avaliação, o psiquiatra foi desrespeitoso ao sugerir que problema dela tinha raízes na “infelicidade matrimonial”. A paciente ficou bastante envergonhada e nunca mais procurou ajuda médica para esse problema. Mais recentemente, procurou um neurologista pelo aumento da frequência de eventos associados a acidente de carro durante uma dessas crises.

Os filhos da paciente estão preocupados, visto que ela está “sempre saindo do ar”. Apresenta aproximadamente três episódios ao dia no momento. Quanto aos antecedentes, conta que tratou uma epilepsia na infância, mas não soube detalhar os episódios. Apresenta hipertensão arterial sistêmica controlada com anti-hipertensivos.

Comentário

O caso anterior ilustra o caso de uma paciente com crises disperceptivas iniciadas com aura compatível com crises de início em lobo temporal não diagnosticadas. Além do desrespeito relatado pela paciente, houve erro dos médicos que a avaliaram inicialmente, visto que não identificaram as crises nem realizaram uma investigação mínima para entender seu quadro de saúde. A conduta dos profissionais colocou a vida da paciente em risco, na medida em que a afastou de qualquer forma de tratamento por anos, levando-a, inclusive, a um acidente de carro.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 23 anos de idade, relatou que desde os 15 anos apresenta episódios de “re-puxões” nos braços pela manhã, por vezes associados à rápida perda da percepção. Referiu que aos 15 anos consultou um neurologista que lhe prescreveu oxcarbazepina e solicitou ressonância de crânio e EEG. A ressonância foi normal e o EEG mostrou atividade epileptiforme generalizada caracterizada por espículas e poliespículas, seguidas de ondas lentas de 4 a 5 Hz. Como teve piora das crises, decidiu interromper o uso da medicação prescrita e iniciou pesquisa na internet. A própria paciente suspeitou de epilepsia mioclônica juvenil após descobrir vídeos de mioclonias na internet.

Consultou mais dois neurologistas que descartaram o diagnóstico de epilepsia, pois ela nunca teve crise tônico-clônica bilateral. Os médicos suspeitaram de tremor essencial (prescrição de propranolol) ou ansiedade (prescrição de sertralina).

Comentário

Esse caso surpreende uma vez que a paciente apresenta quadro típico de epilepsia mioclônica juvenil, com exames compatíveis ao diagnóstico (ressonância magnética de crânio sem alterações significativas e EEG típico com atividade generalizada). Infelizmente, mesmo diante das evidências, nenhum dos profissionais foi capaz de confirmar o diagnóstico por erros conceituais. Ademais, a prescrição de oxcarbazepina feita pelo primeiro médico, que percebeu que se tratava de epilepsia, foi inadequada: tal fármaco não deve ser utilizado em epilepsias generalizadas porque, em geral, pioram as crises epiléticas. Consequentemente, muitos pacientes reduzem ou suspendem o tratamento, aumentando o risco de acidentes.

Caso 3

Paciente do sexo masculino, 57 anos de idade, faz tratamento para epilepsia focal estrutural secundária a acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico desde os 40 anos, com fenitoína 300 mg/dia. Está sem crises há mais de dez anos. Na investigação sobre a etiologia do AVC, foi identificada fibrilação atrial e, por isso, iniciou o uso de um anticoagulante.

O paciente relata que, inicialmente, utilizava varfarina, mas como era muito difícil chegar ao alvo de relação normatizada internacional (RNI), trocou por outros anticoagulantes algumas vezes. Por falha terapêutica, teve um novo evento isquêmico, mesmo em uso correto da medicação. Após o segundo evento isquêmico, o FAC foi substituído. Também relatou que havia dois anos teve fratura de fêmur após queda da própria altura e, após exames, diagnóstico de osteoporose, atualmente em tratamento.

Comentário

Esse caso chama a atenção por se tratar de um paciente de apenas 57 anos que já apresentou fratura patológica por osteoporose. Sabe-se que medicações indutoras enzimáticas podem influenciar o metabolismo de cálcio, predispondo ao desenvolvimento de osteoporose mesmo em pacientes jovens. A prescrição de fenitoína, logo após o AVC, associada a anticoagulante não está correta, na medida em que a fenitoína reduz o nível sérico da varfarina.

Dessa forma, o paciente encontra-se vulnerável a outros eventos isquêmicos,¹⁹ como de fato ocorreu – não atingia o valor ideal de razão normalizada internacional e teve que trocar a medicação por falha terapêutica. Outro erro nesse caso foi a prescrição inicial de fenitoína em dose alta, sem utilizar doses mais baixas inicialmente, sem reduzir a dose ou trocar a medicação no acompanhamento.

Caso 4

Paciente do sexo feminino, 21 anos, apresenta quadro de “sustos” desde os 12 anos desencadeados por noites mal dormidas ou luzes intensas. Aos 17 anos, começou a ter crises tônico-clônicas bilaterais. Carbamazepina foi prescrita pelo médico, porém a paciente interrompeu o uso após um ano, por controle inadequado de crises.

Em uma consulta mais recente, foi indicada novamente carbamazepina, dessa vez em doses altas. A paciente engravidou há dois anos, apesar de fazer uso correto de anticoncepcional oral. Manteve a carbamazepina durante a gestação, mas permaneceu com alta frequência de crises. Teve aborto de gemelar aos 5 meses de gestação. Apresentou nova gestação e recebeu prescrição de ácido valproico. Obteve bom controle de crises, porém o bebê nasceu com malformação cardíaca.

Comentário

O caso ilustra um erro de prescrição de medicação para o tipo de epilepsia. Nesse caso, a paciente apresenta provável epilepsia mioclônica juvenil, assim como a paciente do caso 2, e a carbamazepina prescrita resultou em piora das crises. Além disso, as altas doses do medicamento podem ter reduzido o nível sérico do anticoncepcional hormonal oral, propiciando gestação não planejada.^{15,16}

Como a medicação não era adequada ao tipo de epilepsia, a gestante apresentou alta frequência de crises que resultou em aborto. Após esse evento, recebeu prescrição de ácido valproico, um bom medicamento para seu tipo de epilepsia, porém contraindicado a mulheres em idade fértil, dada a associação a mais risco de malformações fetais e manifestações psiquiátricas na infância e na adolescência.¹⁸ Esse caso exemplifica o quanto uma medicação mal indicada pode ser prejudicial a um paciente, principalmente a mulheres.

Caso 5

Paciente do sexo masculino, 24 anos de idade, em uso de medicação antirretroviral com bom controle. Referiu ter feito acompanhamento psiquiátrico na adolescência por automutilação, porém não fez uso de medicações na época. Teve duas crises tônico-clônicas em um intervalo de um mês, durante o quinto ano cursando Medicina, quando começou a dar plantões. Em investigação clínica, apresentou resultados normais nos exames, mas começou a utilizar levetiracetam por indicação médica.

Não teve mais episódios de crises nem retornou mais durante um ano. Segundo a namorada, há três meses o paciente interagiu menos com amigos e apresentou comportamento irritável e ideias suicidas sem planejamento, aparentemente por não aceitar bem o diagnóstico de epilepsia. Retornou para consulta há um mês, pois apresentou crise enquanto dirigia e causou um acidente de trânsito com vítima.

Comentário

O paciente apresentou duas crises, sem causas associadas, e foi diagnosticado corretamente com epilepsia. Como fazia tratamento com medicação antirretroviral, o profissional optou por iniciar levetiracetam, fármaco de baixa interação medicamentosa que não interfere no tratamento do HIV. Porém, o antecedente de automutilação é indicativo de possível transtorno psiquiátrico e, nesses casos, levetiracetam pode agravar os sintomas depressivos, como ocorreu com o paciente. Por não ter retornado ao neurologista, a alteração psiquiátrica não foi identificada nem tratada.

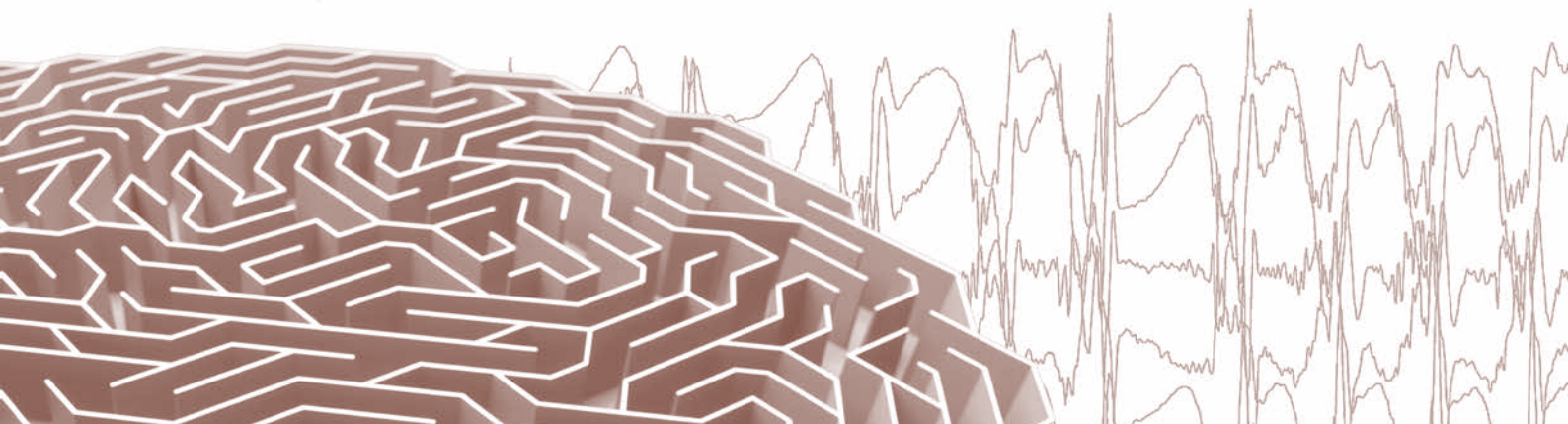
Nesse sentido, nota-se a importância de orientar os pacientes sobre os possíveis efeitos colaterais das medicações, principalmente sobre os mais graves e comuns. Adicionalmente, o paciente manteve a direção de veículos automotores, o que só é permitido por lei quando^{23,24} o indivíduo com epilepsia está há um ano sem crises, em uso contínuo da medicação e tem parecer favorável de seu médico. Talvez não tenha sido orientado corretamente e, conseqüentemente, colocou a própria vida e a de outras pessoas em risco.

Referências bibliográficas

1. Correia-Lima FG. Erro médico e responsabilidade civil. 15. ed. Brasília: Conselho Federal de Medicina, Conselho Regional de Medicina do Estado do Piauí, 2012.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Engel Jr J, Pedley TA. *Epilepsy _ A comprehensive book*. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 509-782.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
5. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012;8(4):243-50.
6. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):160-6.
7. Ricci L, Boscarino M, Assenza G, et al. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1301-9.
8. Brigo F, Marson A. Approach to the medical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(2):483-99.
9. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy _ A review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.
10. Mula MH, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and cognitive comorbidities in epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(2):457-82.
11. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
12. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2019;60(7):1325-40.
13. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66(9):1318-24.
14. Zhao S, Tang Z, Xie Q, et al. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: a meta-analysis. *Seizure*. 2019;65:80-8.
15. Bui E. Women's issues in epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(2):399-427.
16. Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;65:1-6.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-8.
18. Dreier JW, Bjork MH, Alvestad S, et al. Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders. *JAMA Neurol*. 2023; 80(6):568-77.
19. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol*. 2018;9:1067.
20. Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Insights into liaison between antiepileptic drugs and bone. *Drug Discov Today*. 2009;14(7-8):428-35.
21. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, et al. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017;58(7):1268-76.
22. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy _ A review. *Epilepsia*. 2007;48(suppl. 9):42-5.
23. Adura F. Diretriz Nacional para Direção de Veículos Automotores por Pessoas com Epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2004;10(3):175-80.
24. Liga Brasileira de Epilepsia. Legislação Detran. Disponível em: <https://www.epilepsia.org.br/legislacao-detran>. Acesso em: 13 set. 2024.

O ato médico

João Daniel Hobeika



O ato médico

É importante compreender as consequências das atitudes e escolhas do médico em relação ao tratamento de um paciente. Assim, será discutido um pouco sobre o ato médico e suas consequências legais.

O ato médico tem sido cada vez mais questionado pelos pacientes, seus familiares e pela sociedade, de tal forma que é imperioso e necessário que todos os médicos, tanto generalistas quanto especialistas, tenham conhecimentos básicos dos seus direitos e deveres acerca do ato médico.

Para iniciar essa análise, é essencial discutir alguns pontos do Código de Ética Médica (CEM), que é a resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 2.217/2018.

No Capítulo II do CEM, têm-se os Direitos dos Médicos no Inciso II:

II - Indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente.

Por outro lado, o CEM protege o médico, ao lhe dar o direito de não exercer a Medicina perante situações de estrutura deficitária e indigna, como se observa no Inciso III do Capítulo II:

III - Apontar falhas em normas, contratos e práticas internas das instituições em que trabalhe quando as julgar indignas do exercício da profissão ou prejudiciais a si mesmo, ao paciente ou a terceiros, devendo comunicá-las ao Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição e à Comissão de Ética da instituição, quando houver.

De forma análoga, o CEM confere ao médico o direito de se recusar de praticar o ato médico, quando as condições de trabalho não forem dignas, conforme se observa nos dois incisos do Capítulo II do CEM:

IV - Recusar-se a exercer sua profissão em instituição pública ou privada onde as condições de trabalho não sejam dignas ou possam prejudicar a própria saúde ou a do paciente, bem como a dos demais profissionais. Nesse caso, comunicará com justificativa e maior brevidade sua decisão ao diretor técnico, ao Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição e à Comissão de Ética da instituição, quando houver.

V - Suspender suas atividades, individual ou coletivamente, quando a instituição pública ou privada para a qual trabalhe não oferecer condições adequadas para o exercício profissional ou não o remunerar digna e justamente, ressalvadas as situações de urgência e emergência, devendo comunicar imediatamente sua decisão ao Conselho Regional de Medicina.

Por fim, o CEM confere o direito personalíssimo ao médico, mediante convicções pessoais de foro íntimo, para que recuse realizar algum ato que não concorde, por motivação de qualquer natureza:

IX - Recusar-se a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência.

Contudo, sabe-se que em todas as áreas da Medicina existem diversas opções de tratamentos clínicos e cirúrgicos, isso sem considerar o contínuo avanço científico e tecnológico da Medicina e das pesquisas médicas, que introduzem novas modalidades de diagnóstico e de terapias medicamentosas. Nesse sentido, o médico deve estar em constante atualização, sob risco de estar prescrevendo condutas desatualizadas. Essa obrigação de atualização contínua está no CEM, no Capítulo I, Princípios Fundamentais:

V - Compete ao médico aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente e da sociedade.

A Medicina não é uma profissão exata, ou seja, o resultado da conduta médica nem sempre ocorre da forma esperada. No estudo da responsabilidade civil do médico, a Medicina, de maneira geral, apresenta uma obrigação de meio, isto é, o médico não tem a obrigação de alcançar integralmente o resultado almejado, dado que existem diversos fatores que agem em conjunto e podem alterar o resultado do tratamento médico. Porém, salienta-se que o resultado indesejado do tratamento não deve ser implicação de falha na conduta do profissional.

Em algumas discussões de questões médicas, especialmente na Cirurgia Plástica e Dermatologia, particularmente quando o médico demonstra o “antes e depois” com ilustrações computadorizadas, há alteração da responsabilidade civil do médico para a obrigação de resultado. Nesse cenário, o médico deve alcançar o resultado prometido, sob pena de ser responsabilizado em ação judicial por indenização por danos materiais e morais. Esses questionamentos de condutas médicas contrárias àquelas esperadas pelos pacientes e familiares são genericamente denominados de “ação de erro médico”, embora somente se pode entender se houve erro médico quando confirmado por perícia médica adequada e justa.

Conforme visto no capítulo 22, em diversas situações, o profissional poderá optar por algumas condutas médicas divergentes mediante uma condição clínica específica. Entretanto, somente saberá a consequência de sua decisão terapêutica após a intervenção médica medicamentosa, ou seja, não terá certeza absoluta se aquele medicamento é o mais adequado e certo para a condição clínica daquele paciente antes de o tratamento ocorrer de fato.

O CEM, no Capítulo III, Responsabilidade Profissional, prevê no seu artigo 1º que o médico não poderá causar dano ao seu paciente:

É vedado ao médico:

Art. 1º - Causar dano ao paciente, por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência. Parágrafo único. A responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida.

No mesmo sentido, o Código Civil Brasileiro, Lei nº 10.406/2002, em seu artigo 186, normatiza a responsabilidade civil, demonstrando ser um ato ilícito, comprovado haver ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, causando danos a outra pessoa, inclusive da ordem moral:

Art. 186 - Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito.

Ademais, o artigo 927 do mesmo código disciplina que todo ato ilícito deverá ser reparado, como se observa:

Art. 927 - Aquele que, por ato ilícito (arts. 186 e 187), causar dano a outrem, fica obrigado a repará-lo.

Parágrafo único. Haverá obrigação de reparar o dano, independentemente de culpa, nos casos especificados em lei, ou quando a atividade normalmente desenvolvida pelo autor do dano implicar, por sua natureza, risco para os direitos de outrem.

Os artigos do Código Civil anterior esclarecem que na ocorrência de um ato ilícito causador de dano a outra pessoa, a vítima deverá ser ressarcida dos danos pelo autor do ato, inclusive dos danos morais. Esse ressarcimento é uma indenização pecuniária, ou seja, um valor financeiro arbitrado por um juiz, após um processo judicial, respeitado o direito do contraditório do réu.

A análise do Código Civil sob a ótica da Medicina e do ato médico demonstra que a conduta médica errada pode ser omissiva, isto é, quando o prejuízo provocado ao paciente decorre da não realização de um determinado ato, ou comissiva, isto é, quando o prejuízo provocado ao paciente decorre da realização de um ato médico. O médico na sua rotina clínica ou cirúrgica atua no seu cotidiano com uma conduta médica individual para cada paciente em busca, claro, do melhor resultado, a cura. Entretanto, sabe-se que a Medicina é uma ciência biológica, e não uma ciência exata, na medida em que outros fatores externos, alheios ao médico, contribuem para o êxito ou o oposto dele no desfecho clínico do paciente.

Como a Medicina é regida pela responsabilidade civil com a obrigação de meio, é de se esperar que, em algumas situações médicas, o desfecho médico seja inesperado e desfavorável e deixe o paciente e seus familiares entristecidos e angustiados, questionando frequentemente a conduta profissional. Esse questionamento da conduta médica pode ocorrer em três esferas de jurisdição, desacompanhada ou concomitantemente. São elas a esfera civil, a esfera administrativa e a esfera penal.

Na esfera civil, é necessária a judicialização do processo por um advogado com a alegação de um suposto erro médico. Esse processo passará por todas as etapas judiciais, o que inclui a coleta das provas. Nesse contexto, a principal prova é a perícia médica, conhecida no meio jurídico como “a rainha das provas”. Esse parecer técnico é o que o juiz necessita para ter uma avaliação do caso médico e possa, em sua leiguice, avaliar e julgar o processo que questiona a conduta médica.

Na esfera administrativa, a denúncia pelo paciente, pelos seus familiares ou mesmo pela instituição de saúde ocorre por intermédio do Conselho Regional de Medicina, que abrirá uma sindicância interna para avaliar a conduta do profissional denunciado. Dentro da estrutura dos Conselhos Regionais de Medicina, têm-se as Câmaras Técnicas, que são comitês de especialistas das áreas médicas que mais têm denúncias de “erro médico”. As avaliações das Câmaras Técnicas embasam os conselheiros do Conselho Regional para as decisões da esfera administrativa, podendo o processo ser arquivado ou o médico ser penalizado com um dos tipos de penalidade administrativa. Essas penalidades abarcam um espectro composto daquelas mais brandas, a do tipo A, que consiste em uma advertência simples, até as mais severas, a pena E, que consiste na cassação do registro profissional do médico, sempre com o referendo do CFM.

Na esfera penal, a reclamação do suposto “erro médico” começa por um boletim de ocorrência (BO) realizado pelo paciente ou por seus familiares. Trata-se de uma denúncia em uma delegacia policial, cuja queixa deve ser registrada integralmente. Posteriormente, o delegado de polícia realiza a investigação policial, que ocorre mediante a convocação do médico e das testemunhas para apuração dos fatos. A denúncia pode ser arquivada caso a polícia entenda que não existem indícios de “erro médico”, ou caso a declaração do inquérito policial para o Ministério Público apresente uma ação penal contra o médico, quando o delegado observar indícios de falha na prestação de serviço médico. Nas circunstâncias de prosseguimento do inquérito, o promotor de justiça, que é o representante do Ministério Público, promove o processo penal, o médico apresenta a sua defesa e o juiz julga o processo.

Destaca-se que essas três esferas de jurisdição são completamente independentes, cabendo a cada uma delas o seu devido processo, respeitando a legislação específica e tendo a absolvição ou a penalidade decidida conforme cada caso em particular.

Da decisão de primeira instância em qualquer uma das três esferas, cabe recurso para a segunda instância, em respeito a um importante princípio jurídico, o Princípio do Duplo Grau de Jurisdição. Esse princípio baseia-se em uma reanálise do processo por desembargadores em um tribunal de segunda instância, no caso das esferas cível e penal, e pelo CFM, na esfera administrativa.

A decisão da primeira instância poderá ser mantida ou reformada, ou seja, alterada pela segunda instância. Adicionalmente, pode-se utilizar recursos para instâncias superiores somente nos casos que apresentarem algumas condições jurídicas especiais.

O Código Penal do Brasil, Lei nº 2.848/1940, artigo 18, descreve o que a legislação penal prevê como crime. Salienta-se aqui a distinção entre o crime doloso, que é aquele com a intenção de causar dano, e o crime culposos, que é aquele causado por imprudência, negligência ou imperícia:

Art. 18 - Diz-se o crime:

Crime doloso

I - doloso, quando o agente quis o resultado ou assumiu o risco de produzi-lo.

Crime culposos

II - culposos, quando o agente deu causa ao resultado por imprudência, negligência ou imperícia.

No ato médico, salvo situações excepcionalíssimas, não se enquadra o crime doloso, pois o médico sempre tem boa vontade no tratamento e cura de seu paciente. Por outro lado, o crime culposos pode ser atribuído ao profissional mais facilmente, visto que ocorre sem intenção, em três modalidades, conforme observado no artigo 18º do Código Penal, por negligência, imprudência e imperícia.

O crime culposos por negligência é o que ocorre pela omissão ou pelo desleixo quando não se cumpre o dever de fazer algo em um determinado momento. Em analogia ao ato médico, a negligência médica ocorre quando o profissional deixa de realizar um determinado ato, que seria esperado mediante a boa prática médica, e, conseqüentemente, provoca um desfecho prejudicial ao paciente.

Como exemplo de negligência médica, pode-se citar o plantonista que, após a ligação da equipe de enfermagem sobre um paciente com dor abdominal, prescreve por telefone um antiespasmódico ou analgésico sem examiná-lo e sem saber, portanto, que esse paciente apresentava um quadro de hemorragia intra-abdominal, posteriormente resultante de parada cardiorrespiratória e de morte. Outra situação é a de uma paciente que apresenta gestação ectópica inicial, com dor abdominal intensa, quadro de anemia relevante e presença de sinais de abdômen agudo em exame. A conduta médica foi transfusão sanguínea e conseqüente encaminhamento para a cirurgia ginecológica. Entretanto, ao esperar a chegada das bolsas de sangue, a gestante evolui para parada cardiorrespiratória e vem a óbito.

O crime culposo por imprudência é aquele que ocorre pela ação intempestiva, sem zelo, causando danos a alguém. Na esfera da medicina, o termo imprudência médica é utilizado nas situações em que um médico age desleixadamente ao não solicitar um exame nem uma avaliação médica de uma determinada especialidade, por exemplo. Essa conduta pode evoluir para um desfecho fatal do paciente.

A imprudência médica também pode ser observada quando há transfusão sanguínea sem devida tipagem sanguínea, o que pode provocar uma grave reação alérgica por incompatibilidade sanguínea e até mesmo óbito. Ademais, outro exemplo é o de um médico-cirurgião geral que indica a seu paciente com dor abdominal uma laparotomia exploradora, sem solicitar, a princípio, ecografia abdominal ou tomografia computadorizada abdominal, exames disponíveis no serviço de saúde. Nesse caso, o quadro clínico não era uma emergência médica, e, com a cirurgia, o paciente faleceu.

Por fim, tem-se o crime culposo por imperícia, no qual ocorre uma ação divergente das técnicas habitualmente reconhecidas, com falha técnica e prejuízo a alguém. Na Medicina, a imperícia ocorre nas situações em que o médico age com uma técnica médica cirúrgica ou clínica não reconhecida na literatura médica, ou mesmo na prática da boa arte médica. Os médicos, ao se graduarem, sabem que podem atuar em todas as áreas médicas, no entanto, se agirem de maneira sem fundamentação médica reconhecida, estarão procedendo com imperícia.

Nessas circunstâncias, podem responder nas esferas civil, administrativa e penal por seus atos. Contrariamente, se esse médico for especialista na área de atuação do caso em discussão, não responderá por imperícia, na medida em que foi avaliado e titulado pela associação de especialidades, mas ainda poderá responder por crime culposo por negligência ou imprudência.

A discussão do crime culposos no ato médico, seja por negligência, imprudência ou imperícia, nas três esferas de processos de jurisdição, resulta invariavelmente em perícia médica.

Na esfera cível, o juiz nomeia um perito médico, entre os médicos cadastrados no portal do Tribunal de Justiça, para realizar a perícia, bem como analisar todos os documentos acostados nos autos, em especial o prontuário médico. Emite ao final de sua análise o laudo médico, no qual demonstra tecnicamente seu entendimento acerca do caso médico em questão.

Na esfera penal, o delegado de polícia poderá designar uma perícia médica policial, que é realizada pelos médicos legistas do Instituto Médico Legal (IML). Esses profissionais emitem o devido laudo pericial e embasam, assim, o entendimento do delegado para a apresentação da denúncia ao Ministério Público ou, então, para seu arquivamento. Finalmente, na esfera administrativa, a análise da discussão de um alegado “erro médico” é realizada pelos conselheiros médicos do Conselho Regional de Medicina, que tem o apoio das Câmaras Técnicas de Especialidades. Esses profissionais opinam acerca da presença ou não de subsídios técnicos para a determinação de falha técnica médica.

Conclui-se, dessa forma, que o ato médico é regido pelo CEM e está relacionado a diversos dispositivos legais, como a Lei do Ato Médico (Lei nº 12.842/2013), o Código Civil, o Código Penal, entre outras legislações, que, além de protegerem o profissional médico na sua atuação, defendem a sociedade como um todo da atuação equivocada do médico.

Ainda, observa-se que o questionamento do ato médico pode ocorrer nas três esferas de jurisdição, administrativa, civil e penal, tendo cada uma dessas esferas seu procedimento e sua decisão particulares. Novamente, observa-se que, para que ocorra a condenação de um médico em qualquer das esferas de jurisdição, deve haver uma investigação pericial, que avalia a culpa do profissional em qualquer uma de suas modalidades: negligência, imprudência ou imperícia.

Ressalta-se também a iatrogenia como alteração patológica resultante de qualquer conduta de ato médico, seja o tratamento correto, seja o tratamento equivocado. Havendo questionamento se, além da iatrogenia, há erro médico, será necessária a prova da culpa, por qualquer uma das suas modalidades e, a depender das esferas de jurisdição, com julgamento pautado na lei e nos melhores interesses da sociedade.

Referências bibliográficas

1. Correia-Lima FG. Erro médico e responsabilidade civil. 15. ed. Brasília: Conselho Federal de Medicina, Conselho Regional de Medicina do Estado do Piauí, 2012.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Engel Jr J, Pedley TA. *Epilepsy _ A comprehensive book*. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 509-782.
4. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
5. Tufenkjian K, Lüders HO. Seizure semiology: its value and limitations in localizing the epileptogenic zone. *J Clin Neurol*. 2012;8(4):243-50.
6. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20(2):160-6.
7. Ricci L, Boscarino M, Assenza G, et al. Clinical utility of home videos for diagnosing epileptic seizures: a systematic review and practical recommendations for optimal and safe recording. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1301-9.
8. Brigo F, Marson A. Approach to the medical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):483-99.
9. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy _ A review. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):31-45.
10. Mula MH, Coleman H, Wilson SJ. Neuropsychiatric and cognitive comorbidities in epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):457-82.
11. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
12. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2019;60(7):1325-40.
13. Sovereign PC, Webb DJ, Weil JG, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66(9):1318-24.
14. Zhao S, Tang Z, Xie Q, et al. Association between epilepsy and risk of sexual dysfunction: a meta-analysis. *Seizure*. 2019;65:80-8.
15. Bui E. Women's issues in epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(2):399-427.
16. Espinera AR, Gavvala J, Bellinski I, et al. Counseling by epileptologists affects contraceptive choices of women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;65:1-6.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-8.
18. Dreier JW, Bjork MH, Alvestad S, et al. Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders. *JAMA Neurol*. 2023; 80(6):568-77.
19. Galgani A, Palleria C, Iannone LF, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol*. 2018;9:1067.
20. Khanna S, Pillai KK, Vohora D. Insights into liaison between antiepileptic drugs and bone. *Drug Discov Today*. 2009;14(7-8):428-35.
21. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, et al. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017;58(7):1268-76.
22. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy _ A review. *Epilepsia*. 2007;48(suppl. 9):42-5.
23. Adura F. Diretriz Nacional para Direção de Veículos Automotores por Pessoas com Epilepsia. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2004;10(3):175-80.
24. Liga Brasileira de Epilepsia. Legislação Detran. Disponível em: <https://www.epilepsia.org.br/legislacao-detran>. Acesso em: 13 set. 2024.

Leitura  Médica

