UNA-SUS
Universidade Aberta do SUS

ESPECIALIZAÇÃO EM SAÚDE da FAMÍLIA

UNIFESP
Universidade Federal de São Paulo
1933

CASO COMPLEXO 9
Família Lima

Fundamentação Teórica: Epilepsia

Epilepsia

Elza Márcia Targas Yacubian

Como iniciar a abordagem da possível epilepsia de Luciana?

A caracterização das crises deverá considerar os principais tipos de crises epilépticas. Uma crise epiléptica é a ocorrência de sinais e/ou sintomas transitórios, decorrentes de descargas neuronais excessivas, raramente com duração superior a um minuto. Essas manifestações clínicas são subjetivas, ou seja, fenômenos conscientes descritos pelo paciente denominados auras, como medo, *déjà vu*, *jamais vu*, mal-estar no estômago, alucinações visuais, auditivas ou olfatórias, e objetivas, ou seja, manifestações motoras de tipos variados. Estas últimas podem ocorrer quando o indivíduo está inconsciente, daí ser fundamental a descrição por uma pessoa que tenha testemunhado os eventos. Descargas neuronais excessivas e síncronas que caracterizam o fenômeno epiléptico podem se originar em apenas uma parte de um hemisfério cerebral (e são, por esse motivo, designadas crises focais ou parciais, as quais são classificadas em simples, quando a consciência é preservada, e complexas, quando é comprometida) ou de uma área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (dando origem às crises generalizadas). Crises focais podem, com a propagação das descargas, se transformar em crises secundariamente generalizadas ou convulsões. A figura 1 esquematiza os três tipos de crises epilépticas. A classificação das epilepsias tem implicações terapêuticas e prognósticas. As drogas antiepilépticas (DAEs) inapropriadas podem causar piora de crises, e o tipo da epilepsia deve guiar a seleção do tratamento adequado. A classificação das epilepsias é fundamental para o estabelecimento do prognóstico, a programação da duração do tratamento e a instituição da melhor modalidade terapêutica.

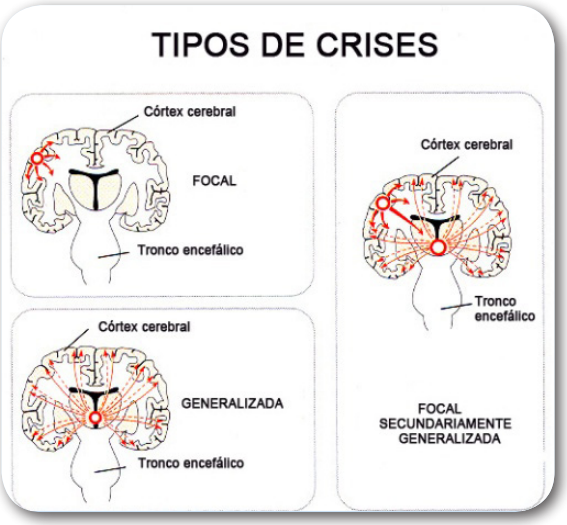

Figura 1. Tipos de crises epilépticas.

Qual o tipo de epilepsia mais comum iniciado em um adulto jovem como Luciana?

São as epilepsias focais sintomáticas, ou seja, decorrentes de uma lesão cerebral. As manifestações clínicas são relacionadas ao lobo cerebral que as originam, independentemente da causa. Entre os fatores etiológicos figuram a esclerose do hipocampo, os tumores indolentes, as anomalias vasculares, as malformações do desenvolvimento cortical, os infartos cerebrais e as áreas de gliose. Em cerca de 30% dos casos de epilepsias focais ainda não é possível demonstrar a etiologia. Esses casos são considerados criptogênicos, ou seja, de causa desconhecida. Cerca de 60 a 70% das epilepsias focais originam-se nos lobos temporais. A epilepsia por esclerose do hipocampo constitui a causa mais frequente de crise epiléptica no adulto. Iniciada em geral na adolescência, é precedida, na infância precoce, pela ocorrência de um

evento precipitante inicial, muitas vezes crises febris complexas, ou seja, crises prolongadas ou dimidiadas. As crises focais são muito características e, após a ocorrência de auras viscerais, como as epigástricas ou experienciais (*déjà vu*, *jamais vu*), surgem automatismos oroalimentares e manuais também denominados automatismos típicos do lobo temporal. Há comprometimento da consciência, daí a denominação crises parciais complexas. Cursam com disfasia pós-ictal e estado confusional prolongado em crises do lobo temporal dominante, e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são raras em pacientes tratados. Há déficit progressivo de memória e sinais de esclerose das estruturas mesiais do lobo temporal na ressonância magnética (RM) do encéfalo (figura 2). No EEG, que deve sempre ser realizado em vigília e sono, as descargas epileptiformes ocorrem de forma bilateral independente em ambos os lobos temporais.

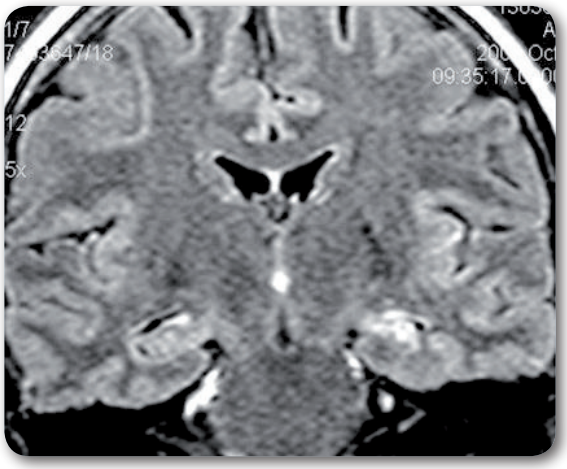

Figura 2. Sinais de esclerose do hipocampo esquerdo na ressonância magnética do encéfalo são uma causa frequente de epilepsia focal.

Quais os outros tipos de epilepsia que poderiam se iniciar aos 21 anos?

Principalmente as epilepsias generalizadas idiopáticas, ou seja, epilepsias de base genética. A mais comum delas é a epilepsia mioclônica juvenil, uma síndrome que contribui em 10% de todas as epilepsias. É caracterizada pela ocorrência de mioclonias (choques nos membros superiores) ao despertar acompanhadas de crises TCG e ausências, as quais, em geral, inauguram o quadro. O início ocorre entre 6 e 26 anos, com pico de ocorrência ao redor da puberdade, entre 12 e 17 anos. Quando a anamnese é conduzida adequadamente, o quadro clínico é muito sugestivo desse diagnóstico. Em geral, os pacientes procuram o médico após a ocorrência da primeira crise TCG. O interrogatório revela a presença de abalos mioclônicos, bilaterais, quase sempre simétricos, isolados ou repetidos, ocorrendo com a consciência preservada pouco após o despertar, tipicamente desencadeados pela privação de sono. Essas mioclonias podem ocorrer por meses ou anos, até constituir o tipo exclusivo de crise, e fazem com que o paciente derrube os objetos que esteja segurando em suas mãos, em geral objetos usados no desjejum, como copos e xícaras. O padrão mais típico no EEG é constituído por descargas epileptiformes generalizadas (figura 3). Em cerca de 30% dos casos há fotossensibilidade clínica ou durante o EEG. Os fatores precipitantes das crises incluem privação de sono, despertar, fadiga, uso de álcool e fotossensibilidade.

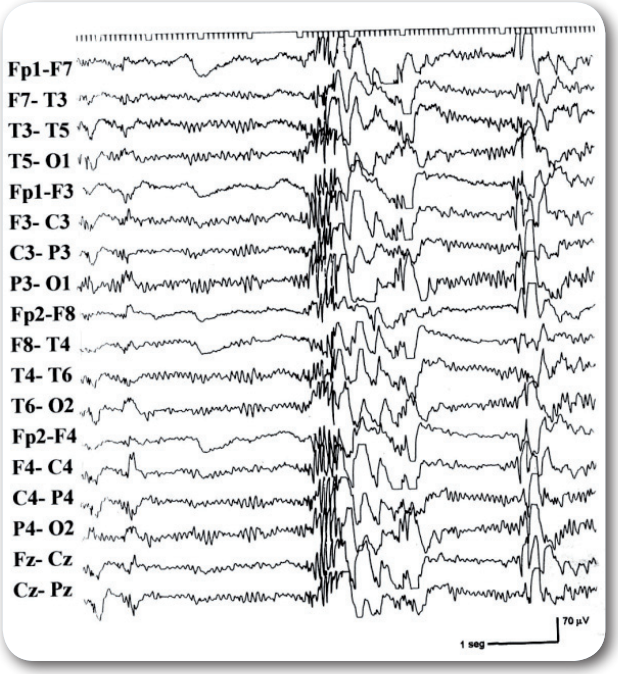

Figura 3. Na epilepsia mioclônica juvenil, o EEG mostra descargas epileptiformes generalizadas.

Que exames devem ser realizados por uma pessoa que tem suspeita de epilepsia?

1. **Eletroencefalograma**: Utilizado para o diagnóstico de epilepsia desde a década de 1920, o EEG é um exame essencial, embora não imprescindível, pois o diagnóstico de epilepsia deve ser baseado em dados clínicos. Cerca de 30-40% das pessoas com epilepsia apresentam o primeiro registro EEG normal em vigília. No entanto, mais de 90% das pessoas com epilepsia têm registros EEG anormais, desde que sejam realizados vários traçados, em vigília e sono, e usadas técnicas de ativação como hiperventilação e fotostimulação intermitente. Assim, quando se suspeita de crises epilépticas, devem-se realizar registros EEG em vigília, sonolência e sono, preferencialmente após privação de sono, e incluir procedimentos de ativação como hiperpneia e estimulação luminosa. Além da utilidade para o diagnóstico e do estabelecimento do tipo de síndrome epiléptica, o EEG pode ser utilizado para monitorizar a evolução do tratamento e a retirada das DAEs. Em determinadas síndromes, como na epilepsia ausência da infância, há correlação evidente entre os paroxismos no EEG e a presença de crises clínicas; nessa situação, a normalização do EEG é associada a bom prognóstico.

2. **Exames de imagem:**
   - **2.1. Tomografia computadorizada**: Permite o diagnóstico das malformações arteriovenosas, acidentes vasculares, lesões calcificadas e dos tumores do sistema nervoso, embora aqueles de crescimento muito lento, os mais frequentemente associados à epilepsia, podem não ser detectados por esse método. Em geral, a tomografia computadorizada diagnostica a lesão associada às crises epilépticas em cerca de 30% dos casos.
   - **2.2. Ressonância magnética do encéfalo**: Pelo fato de que, muitas vezes, as lesões estruturais envolvidas na geração das crises epilépticas são sutis, exigindo que sejam enfatizadas áreas específicas, o estudo por RM em epilepsia deve ser programado após o estabelecimento da correlação eletroclínica. Além disso, faz-se necessária a aplicação de protocolo extenso que exige sequências ponderadas em T1, que enfatizam detalhes anatômicos, e, em T2 (T2,

densidade de prótons e FLAIR - *Fluid Attenuation Inversion Recovery*), sequências com alta sensibilidade na detecção de alterações teciduais decorrentes de aumento do conteúdo de água ou alterações intersticiais associadas a gliose, desmielinização e edema. Na epilepsia do lobo temporal, que corresponde a 60% das epilepsias do adulto, a lesão mais comumente encontrada é a esclerose do hipocampo, que se caracteriza pela redução volumétrica e pela perda da estrutura interna do hipocampo e/ou amígdala em T1 e aumento de sinal em T2. Entre as epilepsias extratemporais, cerca de 30% das pessoas com epilepsia apresentam graus variados de distúrbios do desenvolvimento cortical. Para estas devem ser aplicadas sequências de RM ponderadas em T1, como as técnicas de *Spin-Echo*, *Inversion Recovery* e sequências volumétricas ponderadas em T1 *Gradient-Echo*, visando à detecção de detalhes anatômicos da arquitetura dos giros corticais.

Como tratar epilepsia e o que esperar do tratamento?

A epilepsia constitui o distúrbio cerebral mais comum em todos os países do mundo, estimando-se que, das 40 milhões de pessoas com epilepsia, 32 milhões ainda não têm acesso a nenhuma forma de tratamento, seja pela inexistência de serviços, ou, de forma igualmente importante, porque a epilepsia não é ainda encarada como um problema médico ou um distúrbio cerebral tratável. A epilepsia crônica ou não tratada pode causar consequências físicas, psicológicas e sociais sérias e, como é frequentemente mal entendida, causa medo, estigma e penalidades sociais, fazendo com que as pessoas tendam a se esconder ou a esconder o seu diagnóstico, o que contribui para o isolamento social e a baixa autoestima e, como consequência, para a dependência e a depressão. Os serviços médicos para pessoas com epilepsia são inadequados e distribuídos heterogeneamente em países desenvolvidos e mostram-se deficientes ou inexistentes em países em desenvolvimento. Embora no passado a epilepsia tenha sido considerada um problema crônico e duradouro, sabe-se atualmente que, na maioria dos casos, as crises são tratáveis e, com diagnóstico precoce e a instituição do tratamento apropriado, cerca de 70 a 80% das pessoas com epilepsia terão suas crises controladas, das quais 50% poderão interromper o tratamento medicamentoso sem recidiva das crises. Transcorrido um período de tempo relativamente longo com remissão das crises, haverá redução substancial do risco de novos episódios. Apenas a minoria dos pacientes (20-30%) desenvolverá epilepsia crônica, particularmente aqueles com epilepsia sintomática, mais de um tipo de crise e associação com distúrbios neurológicos ou psiquiátricos. Destes, 5% apresentarão epilepsia intratável que lhes incapacitará a vida independente. Embora a maior parte das pessoas com epilepsia tenha sua incapacidade determinada principalmente pelo distúrbio no qual as crises epilépticas representam apenas um dos fatores mórbidos, na minoria de pacientes com epilepsia severa pode ocorrer, como consequência de crises não controladas e frequentes, deterioração física e intelectual.

Como programar o tratamento medicamentoso?

A primeira questão com relação ao tratamento é a de quando é necessário instituir a medicação antiepiléptica, cuja ação é sintomática, impedindo a recorrência de crises. É preciso tratar todo indivíduo que tenha risco de apresentar outra crise sem tratamento. Entre 20% e 70% das pessoas com uma crise tônico-clônica generalizada espontânea nunca apresentarão outra crise, e assim não devem ser tratadas. Após uma segunda crise epiléptica espontânea, a chance de recorrência é de mais de 70%, portanto, nessa situação deve ser instituído o tratamento medicamentoso. A recorrência de crises é mais provável na presença de déficit neurológico focal, lesão cerebral, retardo mental e anormalidades epileptiformes no EEG. A escolha da DAE é feita de acordo com o tipo de crise, eficácia e efeitos colaterais e deve, sempre que possível, ser utilizada em monoterapia. A razão dessa conduta é que não se demonstra superioridade da adição da segunda droga quando a primeira não proporciona controle das crises; com a monoterapia se evitaria interação medicamentosa, haveria maior possibilidade de adesão do paciente ao tratamento e menor custo.

No que deve ser baseada a escolha da DAE?

Há poucas DAEs para o tratamento das epilepsias. As DAEs tradicionais devem ser primeiramente utilizadas. Elas são o fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina e o valproato de sódio. Outras DAEs tradicionais são a etosuximida e os benzodiazepínicos, como diazepam, clonazepam, nitrazepam e clobazam. Os últimos são DAEs adjuntivas, pois, quando usadas cronicamente, cursam com desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos antiepilépticos. São, porém, as DAEs de eleição para tratamento agudo das crises, como no estado de mal epiléptico.

Fenitoína, carbamazepina e valproato de sódio atuam na membrana neuronal, realizando bloqueio de canais de sódio, ou seja, impedem apenas a geração de surtos de potenciais de ação que constituem o substrato microfisiológico do neurônio epiléptico. Barbitúricos e benzodiazepínicos atuam no receptor GABAérgico, prolongando o tempo de abertura do canal de cloro e aumentando a frequência da abertura, respectivamente, promovendo assim hiperpolarização da membrana neuronal.

Para crises focais ou parciais, o fenobarbital é tão eficaz quanto a fenitoína e a carbamazepina, mas causa maior número de efeitos colaterais, especialmente sedação. Em mulheres deve-se evitar a fenitoína por causar hirsutismo, embrutecimento facial e hipertrofia gengival. A carbamazepina é superior ao valproato de sódio no controle de crises do lobo temporal e promove menos efeitos adversos a longo prazo; estas duas DAEs são consideradas igualmente eficazes em crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas. Crises tônicas e atônicas são frequentemente resistentes à DAE, entre as quais valproato parece ser a mais eficaz. Para crises de ausência generalizadas, etosuximida e valproato terão resultados semelhantes e, algumas vezes, sua associação proporcionará melhor controle das crises, pelo seu efeito aditivo a nível neuronal. O quadro 1 mostra as DAEs de primeira e segunda escolha segundo o tipo de crise.

	Crises focais	**Crises generalizadas**			
Drogas de primeira escolha	• Carbamazepina • Fenitoína	• Carbamazepina • Fenitoína • Valproato	• Etosuximida • Valproato	• Valproato • Etosuximida	• Valproato • Etosuximida
Drogas de segunda escolha	• Valproato • Fenobarbital	• Fenobarbital	• Clonazepam	• Clonazepam	• Clonazepam • Nitrazepam

Quadro 1. Drogas antiepilépticas de primeira e segunda escolha.

Como deve ser feita a prescrição das DAEs?

A prescrição adequada de uma DAE requer o conhecimento do conceito de meia-vida, que é o tempo necessário para que seja eliminada a metade do fármaco presente no plasma após ser interrompida a administração do medicamento. Deve-se ainda considerar que, uma vez instituída, a DAE só atingirá o equilíbrio metabólico após um período de pelo menos quatro meias-vidas, tempo necessário para obter a saturação tissular. A meia-vida das principais DAEs e o tempo para alcançar um valor estável no sangue são ilustrados no quadro 2.

Medicamento	Meia-Vida	Dose adulto	Tempo para atingir o equilíbrio sérico
Carbamazepina	12 horas	10-20 mg/kg	3 dias
Valproato de sódio	12 horas	10-60 mg/kg	3 dias
Fenitoína	24 horas	5-7 mg/kg	5 dias
Etosuximida	2 dias	10-20 mg/kg	10 dias
Fenobarbital	4 dias	3-5 mg/kg	3 semanas

Quadro 2. Drogas antiepilépticas, meias-vidas e tempo para atingir níveis séricos estáveis.

Assim, a dose total diária de carbamazepina e valproato de sódio deve ser dividida em duas ou, preferencialmente, três tomadas; fenitoína e etosuximida em duas; e fenobarbital pode ser administrado em dose única. A apresentação de carbamazepina de liberação controlada possibilita níveis séricos estáveis com apenas duas tomadas diárias.

Os efeitos colaterais das DAEs podem ser dependentes ou não da dose. A maioria das DAEs, de forma dose dependente, tem propriedades sedativas e interfere com a função motora. Os principais efeitos colaterais das DAEs estão listados no quadro 3.

Dependentes da dose		**Independentes da dose**	
Ataxia	• Fenitoína • Carbamazepina • Fenobarbital	• Ganho de peso	• Valproato • Carbamazepina
Diplopia, borramento visual	• Carbamazepina • Fenitoína	• Queda de cabelo	• Valproato
Sedação	• Fenobarbital • Fenitoína • Carbamazepina • Valproato	• Hirsutismo • Hiperplasia gengival	• Fenitoína
Náuseas e vômitos	• Valproato • Carbamazepina • Etosuximida • Fenitoína	• Irritabilidade • Hiperatividade	• Fenobarbital
Tremor	• Valproato	• Hepatotoxicidade*	• Valproato

*Risco parece limitado a crianças com retardo mental e menos de 2 anos, em politerapia.

Quadro 3. Principais efeitos colaterais das drogas antiepilépticas (DAEs).

Deve-se indicar a dosagem sérica das DAEs quando há suspeita de uso irregular da droga, para verificar se a recorrência de crises deve-se a níveis abaixo do limite terapêutico inferior ou para determinar se sintomas sugestivos de toxicidade, incluindo os distúrbios comportamentais, são devidos a níveis séricos elevados.

Nos últimos anos foram introduzidas em nosso país seis novas DAEs: vigabatrina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina e pregabalina. Estas são usadas como terapia de adição quando não for possível o controle das crises com as DAEs tradicionais ou quando há efeitos colaterais intoleráveis com as DAEs tradicionais e acrescem, em geral, cerca de 30% de chances de melhora no controle das crises. No entanto, menos de 5% dos pacientes com epilepsias refratárias às drogas convencionais tornar-se-ão livres de crises com as novas DAEs.

Quais as questões fundamentais na epilepsia da mulher?

1. **Métodos anticoncepcionais**: O uso de pílulas anticoncepcionais no tratamento de mulheres com epilepsia requer o conhecimento que as DAEs, com exceção do valproato, são indutoras enzimáticas hepáticas e aceleram o metabolismo hormonal, exigindo o uso de pílulas com pelo menos 50 mg de etinilestradiol. A interação entre pílulas anticoncepcionais e DAEs indutoras enzimáticas é muito bem documentada, principalmente com a carbamazepina. A melhor opção como método anticoncepcional para mulheres com epilepsia e DAEs indutoras são os dispositivos

intrauterinos (DIUs), pois eles não apresentam efeitos sistêmicos, são bem tolerados, facilmente inseridos e reversíveis.

2. **Defeitos congênitos e DAEs**: O maior risco de efeitos teratogênicos é com o uso de valproato de sódio (9,7%) seguido por fenobarbital (6,5%). A carbamazepina (2,2%) é muito segura e a fenitoína (3,7%) também parece apresentar baixo risco para malformações fetais. Nos EUA, há cerca de 15 anos, os ginecologistas costumavam trocar as DAEs das mulheres com epilepsia por fenobarbital, por acreditarem tratar-se de um fármaco mais seguro. Isso mudou após a publicação do *American Pregnancy Registry* de 6,5% de risco de malformação congênita maior com este fármaco. Para as DAEs de segunda geração, lamotrigina (3,2%) e oxcarbazepina (2,4%) parecem muito seguras. Embora ainda com baixo nível de evidência, topiramato (3/70 = 4,8%) também parece satisfatório nesse aspecto. Definitivamente, devemos evitar politerapia, a qual, em qualquer combinação, é pior do que monoterapia. De acordo com as evidências atuais, oxcarbazepina, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina não devem ser trocadas por outra DAE se a mulher com epilepsia engravida. Evite valproato no primeiro trimestre da gestação sempre que possível! Embora não tão eficazes no controle de crises da epilepsia mioclônica juvenil, lamotrigina e topiramato parecem boas opções. A gestação da mulher com epilepsia deve ser programada e considerada como gestação de risco. Administre ainda ácido fólico, 5 mg ao dia, iniciando três meses antes da gestação.

Quais as complicações da epilepsia?

No curso da epilepsia ocorrem complicações relacionadas ao próprio distúrbio, que incluem as consequências neurobiológicas das crises únicas e das crises não controladas, as complicações do estado de mal epiléptico, a comorbidade psiquiátrica e a ocorrência de morte súbita inexplicada. Reconhecem-se ainda as complicações relacionadas às DAEs, como os efeitos adversos agudos e crônicos.

1. **Traumatismos**: Traumatismos crânio-encefálicos, fraturas de vértebras, deslocamentos articulares e afogamento estão entre as complicações decorrentes das crises epilépticas. Os traumatismos causados por acidentes na direção de veículos automotores podem ser reduzidos quando o paciente só recebe permissão de dirigir se apresenta crises com aura e controle das crises durante pelo menos 12 meses.
2. **Estado de mal epiléptico**: Mais de 15% das pessoas com epilepsia apresentam pelo menos um episódio de estado de mal epiléptico, ou seja, crises que duram mais de 5 minutos sem recuperação da condição, que pode ocorrer também em qualquer tipo de insulto ao sistema nervoso. A mortalidade dessa complicação grave é de 15-20% em adultos e 3-15% em crianças, e a morbidade é elevada compreendendo desenvolvimento de epilepsia em 20-40% dos casos, encefalopatia em 6-15% e déficits neurológicos focais em 9-12%. Algumas vezes, a atividade ictal motora é contínua e restrita a uma parte do corpo por horas ou dias, configurando a epilepsia *partialis continua*.
3. **Morte súbita inexplicada**: Trata-se de morte súbita, testemunhada ou não, que não é associada a traumatismo ou afogamento em pessoas com epilepsia com ou sem evidências de ocorrência de uma crise, nas quais o exame necroscópico não mostra fator tóxico ou anatômico como causa da morte. Responsável por 2 a 17% das mortes de pessoas com epilepsia, a maioria dos casos de morte súbita inexplicada é relacionada às crises, em geral não testemunhadas, que ocorrem principalmente durante o sono, em pacientes com crises generalizadas e epilepsias sintomáticas, com crises severas ou frequentes e outros déficits neurológicos e naqueles que utilizam várias DAEs. As evidências de que a morte tenha ocorrido durante uma crise são representadas pela ocorrência

de mordedura de língua, secreção oral, liberação esfincteriana, expressão facial contorcida e queda completa ou parcial da cama.

Conclusão

Luciana provavelmente tem crises focais, fato inferido pela resposta satisfatória das suas crises epilépticas à carbamazepina em doses adequadas, embora a ausência de descrição semiológica dos eventos impeça a classificação. Seu acompanhamento deverá ser trimestral para obtenção da prescrição médica e reforço na necessidade de adesão à terapêutica. Seu tratamento deverá ser ininterrupto por 2 a 5 anos e, caso se mantenha completamente sem crises, poderá ser programada tentativa de retirada lenta e progressiva da carbamazepina. Ela deverá receber orientação quanto ao método anticoncepcional e a necessidade de programação da sua possível futura gravidez.

Saiba Mais...

Você pode encontrar mais informações sobre epilepsia em: www.lasse.med.br