

# CAPÍTULO I

---

## *INTRODUÇÃO GERAL*



## 1. A EPILEPSIA E SUAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O cérebro é talvez o órgão mais admirável e enigmático do ser humano e continua a inquietar toda a comunidade científica. A última década do século passado foi considerada a “Década do Cérebro” (SUTULA, 2005). De facto, desde o início dos anos 90 que se tem assistido a um aumento exponencial da investigação na área das neurociências.

Os novos conhecimentos têm, indubitavelmente, permitido um entendimento crescente das funções cerebrais e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a diversos distúrbios neurológicos, porém, muito mais estará ainda por desvendar. Na realidade, apesar dos avanços recentes na genética e na biologia molecular, do desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia e da descoberta de novas estratégias terapêuticas, muitas são as doenças neurológicas que continuam a afectar a qualidade de vida de milhões de pessoas, entre elas a *epilepsia*.

### 1.1 – Perspectiva Histórica

Entre as poucas doenças susceptíveis de serem identificadas desde as civilizações ancestrais, a epilepsia é certamente aquela que atraiu maior atenção e que mais atormentou a imaginação humana (VANEY, 1989). O termo *epilepsia* deriva do verbo grego επιλαμβάνειν (*epilamvanein*), que significa “ser agarrado”, “ser atacado” ou “ser tomado por” (ENGEL e PEDLEY, 1997).

A história da humanidade evidencia desde tempos remotos uma ligação natural entre a religião e a doença (LONGRIGG, 2000), a qual ainda hoje se faz sentir. Na Grécia Antiga existia a crença da origem sobrenatural das doenças, as quais eram entendidas como punições exercidas pelos deuses ou por espíritos malignos. A epilepsia, mais do que qualquer outra, também estava associada a atitudes supersticiosas, pois as crises epilépticas eram consideradas o exemplo visível das possessões demoníacas e, como tal, era designada de “doença sagrada” (ENGEL e PEDLEY, 1997; LONGRIGG, 2000). A conotação negativa atribuída à epilepsia também foi notória na Roma Clássica, de tal forma que as leis romanas impunham a anulação de qualquer comício ou eleição se

algum dos circunstantes fosse alvo de uma crise epiléptica. A epilepsia era então denominada de *morbus comicialis* (ESTEVES e GARRETT, 2001).

A luta entre o preconceito e a aceitação, a ignorância e o conhecimento, o mito e a ciência, tem sido longa e difícil e ainda não está inteiramente ganha (ENGEL e PEDLEY, 1997). No que respeita à epilepsia, o marco histórico mais importante remonta a 400 a.C., período em que Hipócrates a considerou como uma doença do cérebro de causa natural, susceptível de ser tratada com dietas e medicamentos e não mediante rituais ou práticas de carácter religioso (ENGEL e PEDLEY, 1997; LONGRIGG, 2000).

Apesar da contribuição notável de Hipócrates para o entendimento da epilepsia enquanto perturbação cerebral, nos séculos que se seguiram a percepção sobrenatural da doença manteve a aceitação, mesmo na comunidade médica, e prevaleceu durante a Idade Média (VANEY, 1989; GROSS, 1992).

A era moderna da epilepsia apenas despontou em meados do século XIX com os trabalhos de John Hughlings Jackson, que contribuíram definitivamente para a aproximação ao entendimento actual da epileptologia. Jackson propôs a existência de diferentes categorias de crises epiléticas, cada uma com a sua própria fisiopatologia e semiologia, causadas por descargas ocasionais, excessivas, de início súbito e de origem na substância cinzenta. Entre outras considerações, também se referiu às crises generalizadas como consequência da propagação para o tecido cerebral normal da actividade excessiva iniciada num foco anormal (ENGEL e PEDLEY, 1997; MCNAMARA, 2006).

Por essa altura, dada a ausência de tratamento eficaz para controlar as crises epiléticas, Charles Locock, ciente da impotência causada pelo brometo de potássio, usou-o para tratar as crises catameniais. O sucesso então alcançado conduziu à utilização generalizada dos brometos enquanto terapia farmacológica para a epilepsia, apesar da sua toxicidade inerente (KRALL *et al.*, 1978; PEARCE, 2002).

No início do século XX, mais precisamente em 1912, Hauptmann enquanto estudava o efeito ansiolítico de diversas substâncias constatou acidentalmente uma redução na frequência das crises em doentes epiléticos medicados com fenobarbital (PB). A experiência clínica subsequente comprovou a eficácia antiepiléptica do PB e a

ausência de toxicidade evidente, suprimindo a aplicação clínica dos brometos (KRALL *et al.*, 1978; PEARCE, 2002).

Apesar de já em 1882 Albertoni ter desenvolvido um modelo canino de crises experimentais por estimulação eléctrica do córtex motor, só muito mais tarde, com o aparecimento do pentilenotetrazol, convulsivante químico, e de novas técnicas de electrochoque se generalizou a avaliação experimental de potenciais compostos anticonvulsivantes antes da respectiva administração ao homem (KRALL *et al.*, 1978).

Ao contrário dos brometos e do PB, a acção anticonvulsivante da fenitoína (PHT) foi demonstrada primeiro em animais de laboratório (1937) e a sua eficácia antiepiléptica só posteriormente foi estabelecida a nível clínico (1938). O sucesso destes procedimentos, para além de ter proporcionado um novo fármaco para os doentes epilépticos, constituiu um momento de destaque na investigação neurofarmacológica ao evidenciar que a experimentação animal poderia conduzir à descoberta de compostos com eficácia clínica e que a exposição ao homem se limitasse apenas às substâncias mais efectivas nos modelos experimentais. Daí em diante assistiu-se à incessante optimização da metodologia subjacente à indução de crises e à síntese química de novos fármacos associados à farmacologia anticonvulsivante (KRALL *et al.*, 1978).

Para o progresso marcante da epileptologia no século XX, contribuíram definitivamente nos anos 30 a descoberta da electroencefalografia e o aparecimento da PHT. O registo electroencefalográfico tornou-se decisivo na investigação dos aspectos básicos do fenómeno epiléptico nos laboratórios de neurofisiologia experimental e no apoio às práticas clínica e cirúrgica (VASCONCELOS-DUENAS, 2001). A PHT, por sua vez, como primeiro fármaco de acção anticonvulsivante específica, constituiu uma ferramenta única na investigação dos fenómenos neurofisiológicos, particularmente no estudo dos mecanismos de iniciação e de prevenção das crises (KRALL *et al.*, 1978).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de técnicas de monitorização intracraniana para avaliar os doentes com crises refractárias e a optimização dos procedimentos cirúrgicos permitiram a obtenção de tecido epiléptico humano, o qual constituiu uma oportunidade para investigar fenómenos fisiológicos, bioquímicos e moleculares básicos em doentes (ENGEL e PEDLEY, 1997). Contudo, ainda que os avanços no entendimento da patogénese das crises epilépticas tenham sido relevantes, a base celular da epilepsia humana permanece por desvendar. Assim, perante a ausência

de uma etiologia específica, a terapia farmacológica será necessariamente dirigida ao controlo dos sintomas, ou seja, à supressão das crises por administração crónica de fármacos (LOSCHER e SCHMIDT, 2002).

## 1.2 – Considerações acerca da Epilepsia

A epilepsia não é uma condição patológica única, mas antes uma família de diversas desordens do cérebro, de etiologias variadas, que têm em comum uma predisposição aumentada para interrupções recorrentes e imprevisíveis da função cerebral normal, designadas crises epilépticas (FISCHER *et al.*, 2005). De facto, pela diversidade e heterogeneidade de condições e síndromes que a epilepsia compreende, alguns autores consideram mais apropriado o uso do termo epilepsias (DUNCAN, 2002; FISCHER *et al.*, 2005).

Durante anos, mesmo entre os especialistas, a distinção entre epilepsia e crises epilépticas permaneceu pouco clara (SEINO, 2006). Então, com o intuito de facilitar a comunicação entre os profissionais de diversas áreas, a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) propôs recentemente as seguintes definições: **crise epiléptica** é uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devidos à actividade neuronal anormal síncrona ou excessiva no cérebro; **epilepsia** é uma perturbação cerebral caracterizada pela predisposição continuada para gerar crises epilépticas e pelas respectivas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica (FISCHER *et al.*, 2005).

As crises epilépticas podem ser consequência de factores genéticos múltiplos e de anormalidades estruturais, funcionais e metabólicas do tecido cerebral (BRODIE e FRENCH, 2000). As crises representam episódios limitados e bem definidos no tempo, cujo início e término podem determinar-se com base em critérios comportamentais ou electroencefalográficos. Enquanto a iniciação é facilmente identificável, o *terminus* é muitas vezes menos evidente, pois os sintomas do estado pós-ictal podem mascarar o final da crise (FISCHER *et al.*, 2005).

As manifestações clínicas das crises epilépticas são extremamente variáveis e, teoricamente, tão diversas quanto a própria função cerebral, ou seja, dependem das

áreas corticais envolvidas (MOSEWICH e SO, 1996). O córtex cerebral é, efectivamente, o principal responsável pela iniciação das crises epilépticas, mas em determinadas circunstâncias as crises também podem ter origem nos sistemas talâmico-corticais e no tronco cerebral. Em consequência, as crises podem afectar a função motora, sensorial e autonómica, a consciência, o estado emocional, a memória, a cognição ou o comportamento. A este respeito é de referir que nem todas as crises interferem com todas estas funções, porém pelo menos uma delas será afectada. Assim, torna-se evidente o porquê da diversidade na apresentação clínica dos acessos epilépticos, em que, para além da localização cerebral do foco epileptogénico também outros factores estarão implicados, entre eles, a forma de propagação, a maturidade do próprio cérebro, os processos patológicos concomitantes, o ciclo sono-vigília e a medicação (FISCHER *et al.*, 2005).

Dada a complexidade global que caracteriza a epilepsia, já nos anos 60 se sentia a necessidade de uma terminologia internacional comum como pré-condição para a comparação dos resultados sucessivamente obtidos na investigação e no tratamento da doença e, conseqüentemente, para o progresso científico da epileptologia (WOLF, 1997; BERG e BLACKSTONE, 2006). Neste contexto, a ILAE tem tido um contributo preponderante ao estabelecer a terminologia para as crises epilépticas e as classificações estandardizadas para as epilepsias e síndromes epilépticas (ENGEL, 2001; FUKUYAMA e OSAWA, 2006).

### **1.2.1 – Classificação das crises epilépticas**

A actual classificação internacional das crises epilépticas foi proposta pela ILAE em 1981 (tabela I.1). Os critérios então adoptados no processo de classificação das crises compreenderam a semiologia clínica e o registo electroencefalográfico, ictal e interictal (KIM *et al.*, 2002; SEINO, 2006).

**Tabela I.1** – Classificação internacional das crises epiléticas.

---

1. Crises parciais (de início numa área localizada do cérebro)
a) Crises parciais simples (sem perda de consciência)
Com sinais motores
Com sintomas somato-sensoriais ou sensoriais especiais
Com sinais e sintomas autonómicos
Com sintomas psíquicos
b) Crises parciais complexas (com perda de consciência)
Início como parcial simples seguida de perda de consciência
Com perda de consciência desde o início
c) Crises parciais secundariamente generalizadas
Crises parciais simples que evoluem para generalizadas
Crises parciais complexas que evoluem para generalizadas
Crises parciais simples que evoluem para parciais complexas e depois para generalizadas

---

2. Crises generalizadas (envolvem ambos os hemisférios cerebrais)
a) Crises de ausência
Típicas
Atípicas
b) Crises mioclónicas
c) Crises clónicas
d) Crises tónicas
e) Crises tónico-clónicas
f) Crises atónicas

---

3. Crises não classificadas
-----------------------------

---

Adaptado de SHORVON, 1990; EVERITT e SANDER, 1999.

As crises epiléticas, em conformidade com este sistema de classificação, são agrupadas fundamentalmente numa dicotomia básica entre dois grandes tipos, as crises parciais e as crises generalizadas, incluindo-se ainda numa terceira categoria as crises de tipo indeterminado.

Com o intuito de complementar a informação apresentada na tabela I.1, discutem-se de seguida os principais tipos de crises epiléticas (SHORVON, 1990; MOSEWICH e SO, 1996; EVERITT e SANDER, 1999; GIDAL e GARNETT, 2005; LOWENSTEIN, 2004):

As *crises parciais (focais ou relacionadas com a localização)* são aquelas em que a actividade epileptogénica se inicia e se limita a uma área restrita do córtex cerebral. Estas crises ocorrem em resultado da activação de um sistema de neurónios

limitado a uma região discreta do cérebro, proporcionando as primeiras manifestações clínicas e electroencefalográficas capazes de proporcionar informações relevantes acerca do local neuroanatômico da iniciação da crise. As crises parciais, em função da ocorrência ou não da perturbação transitória da consciência classificam-se em *crises parciais simples* ou *crises parciais complexas*. No entanto, é de salientar que as crises parciais simples podem evoluir para crises parciais complexas, as quais, muitas vezes, são precedidas por sintomas que os doentes reconhecem como premonitórios do surgimento de uma crise. Tais sintomas são denominados de auras. Por outro lado, as crises parciais podem, em determinadas circunstâncias, estender-se a todo o cérebro. Neste caso, denominam-se de *crises parciais secundariamente generalizadas*.

As *crises generalizadas*, por contraste com as crises parciais, são caracterizadas por manifestações clínicas e registos electroencefalográficos que apontam para o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, de forma síncrona e simétrica, desde o seu início. As manifestações motoras são bilaterais e a perda transitória da consciência é característica. As crises generalizadas, tendo por base os fenómenos motores observáveis e o traçado do electroencefalograma (EEG), podem agrupar-se em vários tipos:

*Crises de ausência*, referidas como pequeno mal em classificações anteriores, apresentam-se como lapsos súbitos e breves da consciência e sem manifestações motoras proeminentes; a interrupção brusca da actividade em curso e o olhar fixo sem expressão também são característicos; comumente, as crises ocorrem por apenas alguns segundos e a consciência é recuperada tão subitamente quanto foi perdida, não existindo qualquer perturbação pós-ictal.

*Crises mioclónicas*, caracterizadas por contracções musculares súbitas e bruscas que podem envolver áreas como a face, o tronco ou as extremidades; podem ocorrer como episódios isolados ou de forma repetida.

*Crises tónico-clónicas primariamente generalizadas*, denominadas de grande mal em classificações mais antigas, surgem repentinamente e caracterizam-se pela contracção tónica e sustentada de toda a musculatura corporal, a que se segue um período de movimentos clónicos. Na fase tónica é frequente a exteriorização de um

ruído estridente proveniente da saída de ar forçado por contracção dos músculos da expiração e da laringe; a respiração é inibida e conduz ao aparecimento de cianose; os doentes podem morder a língua em consequência da contracção da musculatura mandibular e, ao mesmo tempo, também podem ocorrer quedas resultantes da contracção muscular generalizada. A fase clónica inicia-se, após 10 a 20 segundos de fase tónica, por movimentos musculares semi-rítmicos, simétricos, bilaterais e síncronos das extremidades superiores e inferiores; é acompanhada por um relaxamento muscular progressivo até ao final da fase ictal. O período pós-ictal é caracterizado especialmente por flacidez muscular, respiração ruidosa, incontinência urinária e intestinal, salivação excessiva e recuperação progressiva da consciência. Os doentes, uma vez conscientes, referem fadiga, cefaleias e mialgias por períodos prolongados. *Crises tónicas* e *crises clónicas* podem ocorrer separadamente.

*Crises atónicas*, manifestadas como perda súbita do tónus muscular postural e vulgarmente têm a duração de 1 a 2 segundos; podem implicar apenas a inclinação rápida da cabeça ou, em crises mais duradouras, a queda do doente com a eventual ocorrência de traumatismos cranianos; a alteração da consciência é momentânea e geralmente não se observa perturbação pós-ictal.

As *crises não classificadas* são aquelas que apresentam fenótipos particulares não sendo portanto incluídas em parciais ou generalizadas. Estas crises parecem ocorrer especialmente em idades precoces, recém-nascidos e crianças, provavelmente devido à imaturidade do sistema nervoso central (SNC).

A classificação internacional das crises epiléticas (1981) tem sido aceite quase universalmente e tem demonstrado um valor clínico considerável (KIM *et al.*, 2002; LOWENSTEIN, 2004). Porém, desde logo foram encontradas algumas limitações, nomeadamente, o facto de não se considerar a etiologia das crises e a localização anatómica da origem dos sintomas (WOLF, 1997; LOWENSTEIN, 2004). Por outro lado, esta classificação restringe-se à descrição dos tipos de crises individuais, enquanto a terminologia usada diariamente pela comunidade médica passa pela descrição de síndromes (COMMISSION, 1989).

A introdução de métodos mais sofisticados para estudar as crises epiléticas, designadamente a documentação por vídeo e o EEG, facilitaram a elaboração de uma

classificação mais abrangente que melhor caracteriza a heterogeneidade da epilepsia – classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas – que complementa a classificação internacional das crises epiléticas previamente discutida (COMMISSION, 1989; SEINO, 2006).

### **1.2.2 – Classificação das epilepsias e síndromes epiléticas**

A publicação mais recente da classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas data de 1989 (tabela I.2) (COMMISSION, 1989; ENGEL, 2006a). Esta classificação é da responsabilidade da ILAE e agrupa as desordens epiléticas de uma forma mais exaustiva, considerando, para além do tipo de crise, a etiologia, a anatomia, os factores desencadeantes, a idade de início, a gravidade, a cronicidade e o prognóstico (COMMISSION, 1989; EVERITT e SANDER, 1999; SEINO, 2006).

A classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas mantém, à semelhança da classificação internacional das crises epiléticas, uma dicotomia básica fundamental entre as desordens com crises focais e aquelas com crises generalizadas. Além destas duas categorias principais outras duas foram estabelecidas: as epilepsias e síndromes indeterminadas focais ou generalizadas e as síndromes especiais. De seguida, tendo por base a etiologia, as epilepsias e síndromes epiléticas são agrupadas em idiopáticas (sem causa subjacente óbvia para além da eventual predisposição genética), sintomáticas (em consequência de uma lesão cerebral identificada) e criptogénicas (com suspeita de serem sintomáticas mas de causa subjacente desconhecida). Ao mesmo tempo são considerados subgrupos apoiados noutras variáveis como a idade de início das crises, a anatomia, a gravidade, a cronicidade e o prognóstico (COMMISSION, 1989; EVERITT e SANDER, 1999).

**Tabela I.2** – Classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas.

- 
1. Epilepsias e síndromes relacionadas com a localização (parciais, focais ou locais)
- a) Idiopáticas (de início relacionado com a idade)
    - Epilepsia infantil benigna com pontas centro-temporais (epilepsia rolândica benigna)
    - Epilepsia infantil com paroxismos occipitais
    - Epilepsia primária de leitura
  - b) Sintomáticas
    - Epilepsia parcial contínua crónica progressiva da infância
    - Síndromes caracterizados por crises com formas específicas de desencadeamento
    - Epilepsias do lobo temporal, frontal, parietal e occipital
  - c) Criptogénicas
- 
2. Epilepsias e síndromes generalizadas
- a) Idiopáticas (de início relacionado com a idade)
    - Convulsões neonatais benignas (familiares ou não)
    - Epilepsia mioclónica benigna do lactente
    - Epilepsia infantil ou juvenil com ausências
    - Epilepsia mioclónica juvenil
    - Epilepsia com crises generalizadas tónico-clónicas (ao acordar)
    - Outras epilepsias idiopáticas generalizadas
    - Epilepsias com crises desencadeadas por formas específicas de activação
  - b) Criptogénicas ou sintomáticas
    - Síndrome de West (espasmos infantis)
    - Síndrome Lennox-Gastaut
    - Epilepsia com crises mioclónico-astáticas
    - Epilepsia com ausências mioclónicas
  - c) Sintomáticas
    - Etiologia não específica (encefalopatia mioclónica precoce e outras epilepsias generalizadas)
    - Síndromes específicas (crises epiléticas que complicam outros estados patológicos)
- 
3. Epilepsias e síndromes indeterminadas focais ou generalizadas
- a) Com crises focais e generalizadas
    - Crises neonatais
    - Epilepsia mioclónica grave do lactente
    - Epilepsia com ponta-ondas contínuas durante o sono de ondas lentas
    - Afasia epilética adquirida
    - Outras epilepsias não determinadas
  - b) Sem manifestações focais ou generalizadas inequívocas
- 
4. Síndromes especiais (crises relacionadas com a situação)
- Convulsões febris
  - Crises isoladas ou estado de mal epilético isolado
  - Crises que resultam apenas de perturbações metabólicas ou tóxicas agudas (ex. álcool, fármacos)
- 

Adaptado de COMMISSION, 1989; SHORVON, 1990; EVERITT e SANDER, 1999.

De facto, as actuais classificações internacionais das crises epilépticas (1981) e das epilepsias e síndromes epilépticas (1989), propostas pela ILAE, proporcionaram um sistema essencial para a diferenciação e controlo dos distúrbios epilépticos, o que representou um avanço importante no entendimento global da epilepsia (MOSEWICH e SO, 1996; FUKUYAMA e OSAWA, 2006). As duas classificações estão interligadas e representam dois níveis de avaliação diferentes, constituindo a classificação das crises epilépticas o nível mais básico (WOLF, 2006). Apesar disso continua a ser largamente aceite e ainda hoje é essencial na prática clínica e na investigação das epilepsias (FUKUYAMA e OSAWA, 2006). Todavia, a dicotomia fundamental entre crises parciais e crises generalizadas, comum a ambas as classificações, pode conduzir a alguns problemas. Muitas vezes, somente com base na história clínica é difícil determinar se uma crise epiléptica teve ou não um início localizado. De tal forma que para a caracterização definitiva de muitas síndromes, o EEG e a monitorização por vídeo são requeridos. Por exemplo, o conceito de crises generalizadas implica que ambos os hemisférios cerebrais sejam envolvidos de forma síncrona desde o seu início, mas determinadas lesões focais podem produzir crises que generalizam em milissegundos (MOSEWICH e SO, 1996).

Assim, facilmente se entende que qualquer classificação encerra em si mesma vantagens e limitações, e que constitui, obviamente, um processo dinâmico em desenvolvimento progressivo dependente dos avanços científicos e tecnológicos. Efectivamente, desde a adopção das classificações internacionais das crises epilépticas (1981) e das epilepsias e síndromes epilépticas (1989), muito se alterou no entendimento da epilepsia. Nesse sentido, em 1997, o Comité Executivo da ILAE estabeleceu como prioridade a revisão do sistema de classificação vigente. Foi então criado um grupo de trabalho, constituído por peritos reconhecidos da área e pertencentes a diferentes países, que elaborou possíveis futuras classificações (ENGEL, 2001). Contudo, pelo facto do sistema de classificação das crises epilépticas de 1981 e das epilepsias e síndromes epilépticas de 1989 ser amplamente aceite na prática clínica e na investigação, a ILAE acabou por não propor a sua substituição até que outras classificações mais consensuais sejam desenvolvidas (ENGEL, 2006a e 2006b).

### 1.2.3 – Aspectos fisiopatológicos das crises epilépticas e epilepsias

A epilepsia compreende, efectivamente, um grupo heterogéneo de perturbações neurológicas com mais de 40 síndromes diferentes e cujas manifestações clínicas apresentam grande variabilidade (MCNAMARA, 2006). Estima-se que afectem cerca de 3% da população em algum momento das suas vidas, com maior incidência em doentes com menos de 1 ano e naqueles com mais de 75 anos (JARRAR e BUCHHALTER, 2003; BERKOVIC *et al.*, 2006).

Ao considerar a semiologia clínica intrínseca aos vários tipos de crises e síndromes epilépticas, facilmente se reconhece que não partilharão a mesma patogénese. Os diferentes tipos de epilepsias reflectem diferentes distúrbios fisiopatológicos e, conseqüentemente, o conhecimento obtido a partir de uma determinada condição epiléptica não pode ser directamente generalizado a outras (ENGEL, WILSON e BRAGIN, 2003). Contudo, apesar das diferenças existentes, as síndromes epilépticas partilham aparentemente características comuns relacionadas com a ictogénese, tais como a excitabilidade neuronal aumentada e hipersincronicidade (ENGELBORGHES, D’HOOGHE e DE DEYN, 2000; DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005). De seguida discutir-se-ão alguns dos eventuais mecanismos implicados na excitabilidade neuronal e no desencadear das crises.

A regulação da excitabilidade no sistema nervoso central é mediada por canais iónicos que, uma vez activados, formam poros selectivos para os iões sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ), cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ). Estes ionóforos incluem canais dependentes da voltagem e canais dependentes da ligação de ligandos como o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e o glutamato (Glu). De facto, o GABA e o Glu constituem, respectivamente, o principal neurotransmissor inibitório e excitatório no cérebro dos mamíferos. O GABA exerce as suas acções inibitórias especialmente através dos receptores  $\text{GABA}_A$  e  $\text{GABA}_B$ . Em oposição, os efeitos excitatórios do Glu são mediados pelos receptores ionotrópicos do ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxido-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), do kainato (KA) e do N-metil-D-aspartato (NMDA), e por receptores metabotrópicos acoplados a sistemas de segundos mensageiros (ARMIJO *et al.*, 2005). Obviamente, eventuais alterações estruturais e/ou funcionais nos canais iónicos ou o desequilíbrio

entre a neurotransmissão gabaérgica e glutamatérgica podem estar subjacentes à hiperexcitabilidade neuronal característica da epilepsia.

ENGELBORGHS e seus colaboradores (2000) referiram que a excitabilidade neuronal aumentada é uma característica essencial da ictogénese e pode ter origem em neurónios individuais, no ambiente neuronal ou numa população de neurónios. Admitiram mesmo a possibilidade da interacção destes três mecanismos durante um episódio ictal.

Hoje reconhece-se que modificações estruturais e funcionais na membrana dos neurónios podem alterar as proteínas receptoras dos canais iónicos, favorecendo o desenvolvimento de hiperexcitabilidade e de episódios de despolarização paroxística. A despolarização sustentada e a geração rápida de potenciais de acção rápidos parecem resultar especialmente de uma combinação de correntes de  $Ca^{2+}$ , as quais podem ser mediadas por canais dependentes da voltagem e por activação dos receptores glutamatérgicos NMDA e/ou AMPA (ARMIJO *et al.*, 2005).

Também há evidências que indicam que a excitabilidade neuronal aumentada e a geração das crises podem estar relacionadas com alterações funcionais e estruturais no microambiente neuronal. As primeiras compreendem alterações nas concentrações iónicas, na actividade metabólica e nos níveis de neurotransmissores, enquanto as estruturais estão associadas a alterações nos neurónios e nas células gliais circundantes ao foco epiléptico (ENGELBORGHS, D'HOOGHE e DE DEYN, 2000). As células da glia, para além de actuarem como células de suporte, desempenham muitas outras funções, particularmente estão envolvidas na homeostase do meio extracelular e participam na transdução sináptica. Em condições fisiológicas estas células têm a capacidade de remover os neurotransmissores do espaço sináptico e de promover a homeostase do  $K^+$ , um catião pró-ictogénico bem conhecido. Todavia, as lesões cerebrais provocam alterações nas membranas das células gliais que são necessárias ao processo inflamatório e à reparação tecidular mas, em consequência, perdem a capacidade de manter a homeostase do  $K^+$  conduzindo à excitabilidade neuronal aumentada (D'AMBROSIO, 2004).

Outra condição que poderá promover a excitabilidade é a ocorrência de alterações fisiológicas e anatómicas nas redes neuronais. Para isso, entre outros factores, poderão contribuir a perda selectiva de neurónios inibitórios e/ou o desenvolvimento de fibras *mossy*. Efectivamente, em doentes com epilepsia refractária do lobo temporal e

com esclerose do hipocampo tem sido demonstrada a proliferação deste tipo de fibras, as quais talvez estejam implicadas na formação de sinapses excitatórias e no aumento da frequência das crises (ENGELBORGH, D'HOOGHE e DE DEYN, 2000).

Apesar do entendimento crescente dos processos celulares e moleculares subjacentes às crises epilépticas, os mecanismos responsáveis pela iniciação e propagação da maioria das crises generalizadas continuam a ser menos perceptíveis que aqueles envolvidos nas crises focais (LOWENSTEIN, 2004).

Como mencionado na *secção 1.2.1*, a actividade das crises focais pode iniciar-se numa região muito discreta do córtex cerebral com posterior propagação para as áreas vizinhas. Neste tipo de crises a fase de iniciação é caracterizada pela geração de potenciais de acção de alta-frequência, de forma síncrona, num agregado de neurónios. Tais potenciais de acção repetitivos são causados pela despolarização continuada da membrana neuronal devido ao influxo de  $Ca^{2+}$  extracelular, o que conduz à abertura dos canais de  $Na^+$  dependentes da voltagem e à entrada de iões  $Na^+$ . Esta actividade neuronal excessiva é seguida de hiperpolarização mediada por receptores do GABA ou por canais de  $K^+$ . Normalmente, a hiperpolarização e os neurónios inibitórios da região circundante impedem a propagação da actividade neuronal exagerada, mas em determinadas circunstâncias, as descargas neuronais repetitivas podem levar à activação de um número suficiente de neurónios, com a perda subsequente dos mecanismos de inibição envolventes e com propagação da actividade da crise para áreas contíguas ou mesmo para zonas cerebrais mais distantes (LOWENSTEIN, 2004).

Em relação às crises generalizadas, nomeadamente às tónico-clónicas, mioclónicas e atónicas, o conhecimento dos mecanismos subjacentes está limitado pelo entendimento rudimentar da conexão entre os diferentes sistemas cerebrais. Pelo contrário, nas crises de ausência a origem das descargas generalizadas em ponta-onda parece estar relacionada com impulsos oscilatórios gerados durante o sono por circuitos neuronais que interligam o tálamo e o córtex. Estes ritmos oscilatórios envolvem a interacção entre os receptores  $GABA_B$ , os canais de  $Ca^{2+}$  de tipo transitório e os canais de  $K^+$  localizados dentro do tálamo (LOWENSTEIN, 2004).

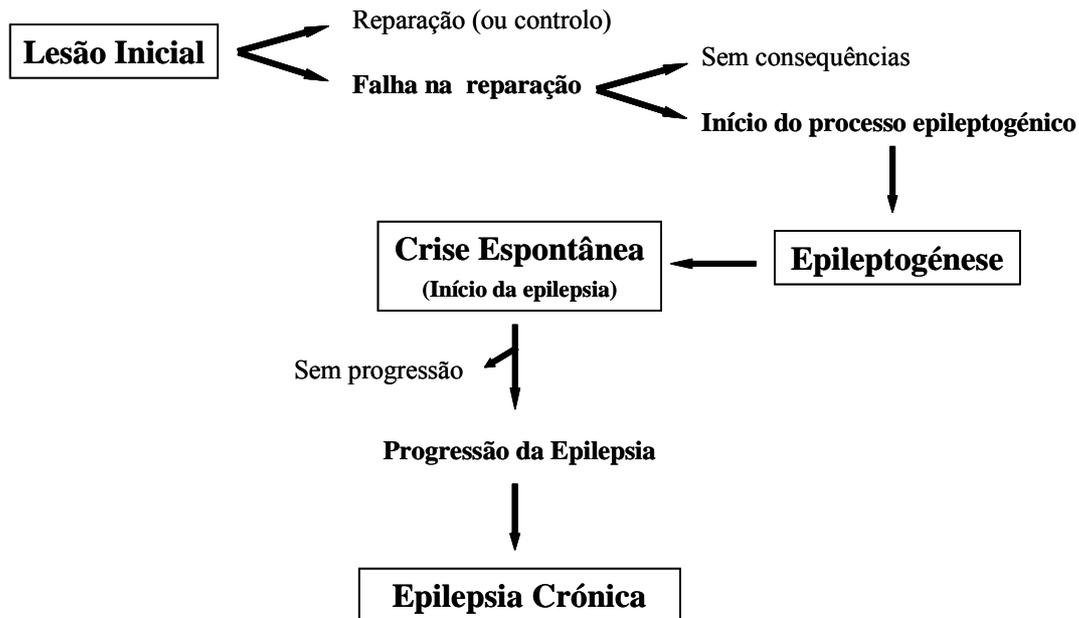
Nos últimos anos têm surgido evidências crescentes que apontam os canais iónicos como um factor chave na patogénese das epilepsias humanas, quer de causa genética ou adquirida (ARMIJO *et al.*, 2005; DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005;

BERKOVIC *et al.*, 2006; MELDRUM e ROGAWSKI, 2007). Atendendo a que os canais iônicos são constituídos por várias subunidades, mutações nos genes que as codificam originam, inevitavelmente, alterações na estrutura e/ou função desses canais. Recentemente, algumas epilepsias humanas têm sido atribuídas a alterações geneticamente determinadas na estrutura molecular dos canais iônicos dependentes da voltagem ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Cl}^-$ ) e nos receptores  $\text{GABA}_A$  acoplados a ionóforos de  $\text{Cl}^-$  (ARMIJO *et al.*, 2005).

Outras epilepsias parecem estar predominantemente relacionadas com lesões neurológicas prévias e estima-se que correspondam a cerca de 50% da totalidade dos casos. Estas epilepsias são designadas de epilepsias adquiridas (DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005). Porém, o desenvolvimento de epilepsia após uma lesão cerebral dependerá de uma multiplicidade de factores: a idade no momento da lesão, a predisposição genética, a severidade da lesão, a estrutura cerebral afectada e a ocorrência de crises agudas sintomáticas (HERMAN, 2006).

Acredita-se que as lesões adquiridas *minor* não causam epilepsia *per se*, mas os seus efeitos podem ser aditivos e aumentar a probabilidade de ocorrência de crises em indivíduos com uma predisposição genética aumentada (ARMIJO *et al.*, 2005). Contrariamente, as lesões cerebrais graves resultantes de traumatismos, *status epilepticus*, anormalidades do desenvolvimento, doenças cerebrovasculares e neurodegenerativas, infecções e tumores podem produzir modificações permanentes no cérebro normal e conduzir ao desenvolvimento da epilepsia (ARMIJO *et al.*, 2005; DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005).

Ao processo em que o cérebro normal sofre alterações para suportar a geração de crises espontâneas dá-se a designação de epileptogénese (KLITGAARD e PITKANEN, 2003). Este é um processo longo que envolve alterações progressivas que levam à formação de um foco epiléptico e, conseqüentemente, à geração espontânea das primeiras crises. O processo eventual de desenvolvimento e progressão da epilepsia encontra-se esquematizado na figura I.1 (SASA, 2006; STEFAN *et al.*, 2006).



**Figura I.1** – Etapas no desenvolvimento e progressão da epilepsia.

Após a lesão inicial segue-se uma fase de latência sem a ocorrência de crises epiléticas, a qual pode variar de semanas a anos. Durante este período ocorrem alterações cerebrais progressivas que parecem diminuir o limiar da crise na região afectada (KLITGAARD e PITKANEN, 2003; LOWENSTEIN, 2004). Embora o fenómeno epileptogénico não esteja inteiramente compreendido, envolve seguramente alterações anatómicas, celulares e moleculares nas redes neuronais, as quais se reorganizam conduzindo à excitabilidade neuronal aumentada e à eventual geração de crises epiléticas (DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005; HERMAN, 2006). Algumas evidências sugerem que a ocorrência de crises promove alterações neuronais adicionais que levam à progressão do distúrbio epilético (KLITGAARD e PITKANEN, 2003).

Nos últimos anos, diversos canais iónicos também têm sido implicados nos fenómenos epileptogénicos, nomeadamente aqueles directa ou indirectamente envolvidos no controlo das correntes de  $\text{Ca}^{2+}$  (ARMIJO *et al.*, 2005). O *status epilepticus*, os acidentes vasculares cerebrais e os traumatismos cerebrais constituem três exemplos de lesões comuns do cérebro que partilham o mesmo mecanismo molecular na formação dos danos neuronais. Tal mecanismo envolve o aumento das concentrações extracelulares de Glu que, por sua vez, induzem um aumento dos níveis intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  nos neurónios, culminando no dano e/ou morte neuronal. Os neurónios

resistentes à exposição prolongada a concentrações elevadas de  $\text{Ca}^{2+}$  sofrem, provavelmente, alterações que desencadeiam o processo epileptogénico. Deste modo, modificações prolongadas na dinâmica do  $\text{Ca}^{2+}$  neuronal podem ser críticas e podem promover alterações permanentes de neuroplasticidade que conduzem à epilepsia. Adicionalmente, é importante salientar que o  $\text{Ca}^{2+}$ , enquanto segundo mensageiro, pode estar envolvido noutros processos celulares que contribuam para a epileptogénese (DELORENZO, SUN e DESHPANDE, 2005).

Em muitas síndromes epilépticas idiopáticas ou genéticas, a epileptogénese é presumivelmente determinada por processos anómalos que ocorrem durante o desenvolvimento (LOWENSTEIN, 2004).

Infelizmente a fisiopatologia das crises epilépticas e das epilepsias ainda é um puzzle com mais “sombrias” que “luzes”, onde muitas questões permanecem sem resposta. Contudo, é esperado que o conhecimento crescente do papel dos canais iónicos e o entendimento dos mecanismos subjacentes à epileptogénese possam constituir oportunidades para o desenvolvimento de novas terapias.

### 1.3 – Opções Terapêuticas

A epilepsia é uma perturbação neurológica preocupante que afecta, mundialmente, pelo menos 50 milhões de pessoas (DUA *et al.*, 2006). O tratamento das desordens epilépticas é quase sempre multifacetado, ou seja, é orientado em diversas vertentes de forma a tratar as condições subjacentes que causam ou contribuem para as crises, a evitar os factores precipitantes e a suprimir as crises epilépticas, sem esquecer alguns aspectos de natureza psicológica e social (LOWENSTEIN, 2004). A terapia farmacológica com os antiepilépticos disponíveis está estabelecida como a primeira opção terapêutica para o controlo e prevenção das crises epilépticas, porém, outras terapias não farmacológicas como a cirurgia, a estimulação do nervo vago e a dieta cetogénica parecem constituir alternativas a considerar nas situações de epilepsia fármaco-resistente (COSTA, 2002; SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005; LOWENSTEIN, 2004; OIJEN *et al.*, 2006).

### 1.3.1 – Fármacos antiepilépticos

Apesar do progresso no entendimento da patogénese das crises epilépticas, a base celular da epilepsia humana não está ainda totalmente compreendida e, na ausência de uma etiologia específica, a terapia farmacológica é dirigida directamente ao controlo dos sintomas, ou seja, à abolição das crises (LOSCHER e SCHMIDT, 2002). De facto hoje, tal como aconteceu no passado, a administração crónica de fármacos antiepilépticos continua a ser a modalidade de tratamento inicial para a vasta maioria dos doentes com epilepsia (GLAUSER *et al.*, 2006; LOWENSTEIN, 2004). Então, os objectivos do tratamento da epilepsia passam por alcançar uma condição de completa ausência de crises sem originar efeitos adversos significativos, reduzir a morbilidade e a mortalidade associada e, naturalmente, melhorar a qualidade de vida dos doentes (GIDAL e GARNETT, 2005; SANDER, 2004; LOWENSTEIN, 2004).

A abordagem farmacológica da epilepsia com o intuito de prevenir a ocorrência das crises epilépticas iniciou-se há cerca de 150 anos com a introdução dos brometos. Estes compostos mostraram eficácia na redução da frequência das crises e, apesar da sua toxicidade, constituíram os únicos compostos usados durante cerca de 55 anos. Em 1912, casualmente, foi descoberta a actividade antiepiléptica do PB, o qual provou ser mais eficaz e menos tóxico que os brometos. Mais tarde, em 1938, a PHT foi introduzida na prática clínica depois de ter demonstrado actividade anticonvulsivante e boa tolerabilidade em animais de laboratório. A partir desse momento a indústria farmacêutica e a academia começaram a explorar novos métodos de indução de crises em animais e a testar experimentalmente a potência anticonvulsivante das novas moléculas sintetizadas (KRALL *et al.*, 1978). Desde a descoberta da PHT até ao início dos anos 70 muitos foram os fármacos antiepilépticos introduzidos na clínica, designadamente, a primidona (PRM), a etossuccimida (ESM), a carbamazepina (CBZ), o ácido valpróico (VPA) e algumas benzodiazepinas (BZDs), particularmente o diazepam, o clonazepam (CNZ) e o clorazepato (KRALL *et al.*, 1978; BAZIL e PEDLEY, 1998; PERUCCA, 2001). O surgimento da maioria destes fármacos proporcionou vantagens importantes em relação ao PB, especialmente uma melhor tolerabilidade e, concretamente no caso do VPA, um espectro de eficácia mais alargado contra os diferentes tipos de crises (PERUCCA, 2001).

Até à última década do século XX, proclamada a “Década do Cérebro”, as opções farmacológicas disponíveis para controlar a epilepsia limitavam-se aos principais antiepilépticos clássicos ou de primeira geração tais como o PB, a PHT, a PRM, a ESM, a CBZ, o VPA e algumas BZDs. No entanto, estes fármacos mostraram-se insuficientes para responder com sucesso ao pressuposto mais elementar do tratamento da epilepsia, ou seja, ao controlo das crises epiléticas. De facto, os fármacos antiepilépticos de primeira geração apenas possibilitam o controlo das crises epiléticas em 50% dos doentes que apresentam crises parciais e em 60-70% daqueles que desenvolvem crises generalizadas (DUCAN, 2002). Para além da ausência do controlo das crises epiléticas em mais de 30% dos doentes, estes fármacos exibem uma margem terapêutica estreita e uma variabilidade inter-individual pronunciada na sua farmacocinética, sendo candidatos à monitorização farmacoterapêutica e à individualização da posologia para minimizar a ocorrência de efeitos adversos (GATTI *et al.*, 2000; JOHANNESSEN e TOMSON, 2006). Infelizmente, alguns dos efeitos indesejáveis são clinicamente relevantes, salientando-se a sedação causada pelo PB, PRM e BZDs, as reacções de hipersensibilidade induzidas pela CBZ, a hiperplasia gengival e o hirsutismo devidos à PHT e o aumento de peso provocado pelo VPA (GATTI *et al.*, 2000). Estes fármacos muitas vezes podem também causar distúrbios cognitivos, hematológicos e endócrinos ou mesmo induzir efeitos teratogénicos (FRENCH, 2001; BEGHI, 2004; STEFAN e FEUERSTEIN, 2007). Além dos inconvenientes já referidos, a maioria dos fármacos antiepilépticos de primeira geração apresenta um elevado potencial para interacções farmacológicas, pois são potentes indutores ou inibidores das enzimas hepáticas, limitando a sua utilização em regimes de politerapia (BRODIE e FRENCH, 2000; GATTI *et al.*, 2000; BEGHI, 2004).

Face à necessidade de alternativas farmacológicas melhoradas e em resultado do conhecimento crescente acerca da neurobiologia da epileptogénese, desde o início da década de 90 que se tem assistido a progressos consideráveis na farmacoterapia da epilepsia (BAZIL e PEDLEY, 1998; LOSCHER e SCHMIDT, 2002). A partir de então foram introduzidos na prática clínica diversos novos fármacos antiepilépticos ou de segunda geração, entre eles a vigabatrina (VGB), o felbamato (FBM), a gabapentina (GBP), a lamotrigina (LTG), o topiramato (TPM), a tiagabina (TGB), a oxcarbazepina (OXC), o levetiracetam (LEV), a zonisamida (ZNS) e a pregabalina (PGB), e de formulações melhoradas de alguns antiepilépticos de primeira ou de segunda geração (SCHMIDT,

2002; JOHANNESSEN e TOMSON, 2006; BIALER *et al.*, 2007; STEFAN e FEUERSTEIN, 2007).

O aparecimento repentino de uma nova geração de fármacos antiepilépticos proporcionou um alargamento considerável nas opções terapêuticas para prevenir a ocorrência das crises epilépticas parciais e generalizadas (tabela I.3), constituindo novas oportunidades para os doentes com epilepsia intratável (FRENCH, 2001).

**Tabela I.3** – Tipos de crises epilépticas e principais opções farmacológicas.

Tipos de crises	Opções Farmacológicas		
	1ª Linha	2ª Linha	Outras
1. Parciais			
a) Com ou sem generalização	CBZ, LTG, OXC, VPA, TPM	GBP, LEV, PGB, TGB, ZNS	CNZ, PHT, PB
2. Generalizadas			
a) Tónico-clónicas	CBZ, LTG, VPA, TPM	LEV, OXC, ZNS	CNZ, PHT, PB
b) Ausências	ESM, LTG, VPA	CNZ, TPM	
c) Mioclónicas	VPA, TPM	CNZ, LTG, LEV, ZNS	
d) Tónicas	LTG, VPA	CNZ, TPM, ZNS	FBM, LEV, PB, PHT
e) Atónicas	LTG, VPA	CNZ, TPM, ZNS	ZNS, FBM, LEV, PB

Adaptado de DUCAN *et al.*, 2006.

Efectivamente, o principal factor que impulsionou o desenvolvimento dos antiepilépticos de segunda geração foi a necessidade premente de controlar as crises epilépticas nos doentes refractários aos antiepilépticos clássicos (GATTI *et al.*, 2000). Contudo, os resultados subsequentes não corresponderam às expectativas esperadas. Os estudos de eficácia com os novos fármacos antiepilépticos, em terapia adjuvante, têm indicado uma redução de 50% na frequência das crises apenas em 32-37% dos doentes refractários e quando consideradas as doses mais altas testadas (FRENCH, 2007). Concretamente, apenas 15-20% dos doentes refractários aos antiepilépticos clássicos parecem permanecer livres de crises ao usufruir da terapia com os antiepilépticos de segunda geração (PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007). Em adição, nos doentes com epilepsia não tratada ou recém diagnosticada, as evidências decorrentes de diversos estudos clínicos em monoterapia, não têm demonstrado uma eficácia superior dos

antiepilépticos de segunda geração comparativamente aos da primeira geração, considerando vários tipos de crises epilépticas em diferentes grupos etários (GLAUSER *et al.*, 2006).

Apesar dos novos fármacos antiepilépticos não apresentarem uma eficácia claramente superior em relação aos antiepilépticos clássicos, o valor adicional que representam para a prática clínica é inquestionável. De facto, para além de permitirem a redução na frequência das crises em alguns doentes com um impacto positivo na qualidade de vida, oferecem ainda um espectro de actividade alargado, novos mecanismos de acção, um perfil de tolerabilidade melhorado, características farmacocinéticas favoráveis e menor potencial de interacções farmacológicas (FRENCH, 2001; SCHMIDT, 2002; DECKERS *et al.*, 2003). Atendendo à cronicidade da epilepsia, à elevada incidência em idades extremas e aos inconvenientes evidenciados pelos antiepilépticos clássicos, as propriedades farmacológicas melhoradas dos novos fármacos garantem uma maior segurança no tratamento de determinadas populações especiais: crianças, idosos e mulheres em idade fértil (BRODIE e FRENCH, 2000; LEPIK, 2001; DECKERS *et al.*, 2003; GLAUSER *et al.*, 2006). Por outro lado, quando o tratamento em monoterapia não possibilita um controlo adequado das crises epilépticas, os regimes de politerapia são uma opção a considerar. Efectivamente, os antiepilépticos de segunda geração para além de proporcionarem um maior espectro de opções disponíveis, apresentam ainda características farmacológicas benéficas para os regimes de terapia combinada. A combinação de fármacos antiepilépticos com mecanismos de acção complementares parece ser uma opção bem sucedida em alguns casos de epilepsia refractária (STEPHAN e BRODIE, 2002; KWAN e BRODIE, 2006). Os mecanismos de acção propostos para os principais fármacos antiepilépticos são apresentados na tabela I.4.

**Tabela I.4** – Mecanismos de acção dos principais fármacos antiepilépticos.

Mecanismo de acção	Fármacos antiepilépticos	
	1ª Geração	2ª Geração
1. Modulação dos canais iónicos		
a) Bloqueio de canais de Na <sup>+</sup>	CBZ <sup>*</sup> , PHT <sup>*</sup> , VPA <sup>†</sup>	LTG <sup>*</sup> , OXC <sup>*</sup> , FBM <sup>#</sup> , TPM <sup>#</sup> , ZNS <sup>#</sup> , GBP <sup>†</sup>
b) Bloqueio de canais de Ca <sup>2+</sup>	ESM <sup>*</sup> , PB <sup>†</sup> , VPA <sup>†</sup>	GBP <sup>*</sup> , PGB <sup>*</sup> , TPM <sup>#</sup> , ZNS <sup>#</sup> , FBM <sup>†</sup> , LTG <sup>†</sup> , LEV <sup>†</sup>
2. Potenciação da neurotransmissão gabérgica	PB <sup>*</sup> , BZDs <sup>*</sup> , VPA <sup>#</sup>	TGB <sup>*</sup> , VGB <sup>*</sup> , FBM <sup>#</sup> , GBP <sup>#</sup> , TPM <sup>#</sup> , LEV <sup>†</sup>
3. Redução da neurotransmissão glutamatérgica	PB <sup>†</sup> , VPA <sup>†</sup>	FBM <sup>#</sup> , TPM <sup>#</sup> , LEV <sup>†</sup>
4. Ligação à proteína 2A das vesículas sinápticas		LEV <sup>*</sup>

\* Mecanismo primário; # Mecanismo provável; † Mecanismo possível.

Adaptado de KWAN e BRODIE, 2006.

Globalmente, perante as evidências científicas actuais, os antiepilépticos de segunda geração apenas são recomendados como primeira escolha em condições clínicas específicas em que os antiepilépticos clássicos tenham mostrado inefectividade ou estejam contra-indicados (PERUCCA, 2002a; DECKERS *et al.*, 2003; BEGHI, 2004; GLAUSER *et al.*, 2006). Porém, alguns dos novos fármacos antiepilépticos já são considerados fármacos de primeira linha em diversos tipos de crises epilépticas (tabela I.3). Neste momento é importante focar que, embora os novos fármacos antiepilépticos pertençam a uma mesma geração, todos eles são fármacos com características próprias em que a relação risco/benefício intrínseca a cada um deles deverá ser avaliada individualmente e a sua utilização na terapêutica terá sempre que atender à situação clínica específica do doente. As únicas propriedades que estes fármacos partilham são uma experiência clínica a longo prazo mais limitada e um maior custo que os antiepilépticos clássicos (TOMSON, 2004).

Infelizmente, a recente introdução na prática clínica de diversos fármacos antiepilépticos não foi suficiente para reduzir substancialmente o número de doentes com epilepsia intratável. De facto, apesar da disponibilidade actual de mais de 15 fármacos antiepilépticos, cerca de 30% dos doentes mantêm-se refractários à terapêutica farmacológica (PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007). Mesmo nos doentes em que a farmacoterapia é eficaz, os fármacos antiepilépticos existentes parecem não impedir a progressão da epilepsia e, por vezes, os efeitos laterais que apresentam impedem o seu uso continuado. Além disso, os antiepilépticos actualmente disponíveis parecem não

interromper o desenvolvimento da epilepsia após determinados danos iniciais, tais como traumatismo craniano e acidente vascular cerebral (LOSCHER e SCHMIDT, 2006).

Perante esta situação persiste a necessidade de uma terceira geração de fármacos antiepilépticos, mais eficazes e melhor tolerados, que para além da prevenção e supressão das crises epiléticas exibam, propriedades antiepileptogénicas e neuroprotectoras que permitam modificar a história natural da doença e o perfil actual de fármaco-resistência (LOSCHER e SCHMIDT, 2006; PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007).

Neste momento, mais de 20 novos compostos com actividade antiepiléptica potencial estão em diferentes fases de desenvolvimento clínico e alguns deles parecem ser candidatos para a neuroprotecção (PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007; STEFAN e FEUERSTEIN, 2007). Alguns destes novos candidatos a fármacos antiepilépticos são análogos estruturais de fármacos antiepilépticos já existentes, outros visam modular substratos fisiológicos específicos implicados na geração e propagação das crises epiléticas e outros ainda resultaram de processos de *screening* em vários modelos animais apropriados para a identificação de compostos com acção anticonvulsivante (BIALER, 2006; PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007). Este número elevado de moléculas com actividade antiepiléptica potencial, presentemente em ensaios clínicos, é mais um sinal de esperança para os doentes com epilepsia não controlada (PERUCCA, FRENCH e BIALER, 2007; BIALER *et al.*, 2007).

### **1.3.2 – Cirurgia**

Apesar das tentativas para encontrar uma terapia farmacológica eficaz para a epilepsia, muitos dos doentes são refractários, ou seja, apresentam um controlo inadequado das crises mediante tratamento apropriado com os fármacos antiepilépticos disponíveis ou um controlo adequado das crises epiléticas com efeitos laterais inaceitáveis (COSTA, 2002). Atendendo às alternativas terapêuticas existentes, o tratamento cirúrgico é de longe a melhor opção para os casos de epilepsia fármaco-resistente (OIJEN *et al.*, 2006).

Em alguns doentes, a cirurgia pode ser extremamente efectiva, reduzindo substancialmente a frequência ou mesmo proporcionando um controlo completo das crises epiléticas (LOWENSTEIN, 2004). Um estudo realizado por WIEBE *et al.* (2001)

demonstrou claramente a eficácia da cirurgia comparativamente à intervenção farmacológica em doentes com epilepsia do lobo temporal. Este estudo revelou que 58% dos doentes sujeitos a ressecção cirúrgica do foco epiléptico permaneceram livres de crises, enquanto tal resultado apenas foi observado em 8% dos doentes sob tratamento médico apropriado. Paralelamente, os doentes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram uma menor frequência de crises e melhor qualidade de vida. Nos adultos, a relação entre a supressão completa ou a redução da frequência das crises e o aumento da qualidade de vida tem sido claramente estabelecida, porém esta condição tem-se mostrado menos evidente em crianças (OIJEN *et al.*, 2006).

O tratamento cirúrgico da epilepsia é hoje largamente aceite e reconhecido, mas pelos riscos que esta opção terapêutica envolve só deverá ser considerada para os doentes cuja ausência de resposta ao tratamento farmacológico tenha sido cuidadosamente demonstrada (SHETH, 2000; COSTA, 2002). Para isso, um período de tempo suficiente com terapêutica farmacológica convencional terá que ser dispendido de modo a ensaiar de forma metódica a eficácia de múltiplos antiepiléticos, em monoterapia ou em associação, documentando a presença de concentrações séricas adequadas e de sinais clínicos de toxicidade (SHETH, 2000; SHETH *et al.*, 2000). A identificação de crises epiléticas fármaco-resistentes é o passo inicial mais importante na avaliação pré-cirúrgica (SHETH *et al.*, 2000), contudo outros requisitos terão que ser considerados na selecção dos doentes epiléticos candidatos a cirurgia, nomeadamente, perspectivas de um resultado satisfatório no que respeita ao controlo das crises, melhoria da qualidade de vida e possibilidade de um tratamento cirúrgico sem danos funcionais significativos (COSTA, 2002).

A avaliação pré-cirúrgica é complexa e multidisciplinar e inclui a avaliação clínica, a monitorização por vídeo-EEG, testes neuropsicológicos e a avaliação neuroimagingológica estrutural e funcional (COSTA, 2002). O objectivo primário da investigação pré-cirúrgica é a identificação da área epileptogénica e a avaliação da existência de eventuais processos patológicos subjacentes ao tecido cerebral epiléptico (SHETH, 2000; CASCINO, 2004). Todavia, após a identificação de uma lesão específica é necessário confirmar a existência da relação actual entre a lesão e as crises. Também é essencial assegurar que as crises não são susceptíveis de remissão espontânea e que o local de ocorrência das descargas epiléticas não varia ao longo do tempo (COSTA, 2002). Além disso, é necessário demonstrar claramente que a região onde a ressecção

cirúrgica terá lugar não interfere com as áreas motoras e sensoriais nem com zonas associadas às funções eloquentes, como a linguagem ou a memória ou outras funções neuropsicológicas essenciais, cuja remoção poderia acarretar danos mais sérios para o doente (COSTA, 2002; LOWENSTEIN, 2004).

Entre os vários procedimentos cirúrgicos disponíveis para o tratamento das epilepsias, a metodologia mais usada e de potencial curativo é a excisão do foco epileptogénico. Contudo, em determinadas desordens epilépticas em que a zona epileptogénica não é facilmente identificável ou em que possam existir múltiplos focos, o tratamento cirúrgico terá um carácter fundamentalmente paliativo e consistirá no isolamento da área responsável pela iniciação das crises ou na interrupção da propagação da actividade da crise (KEMENY, 2001; COSTA, 2002; SHAEFI e HARKNESS, 2003; OIJEN *et al.*, 2006).

Alguns autores sugerem que o objectivo último do tratamento cirúrgico das epilepsias é permitir que o doente se mantenha num estado de completa ausência de crises sem qualquer medicação antiepiléptica (KIM *et al.*, 2005). Contudo, de acordo com os dados publicados por SCHMIDT e colaboradores (2004), este objectivo parece ser alcançado apenas em dois terços dos doentes. De facto, um em cada três doentes que permaneceram livres de crises após cirurgia apresentaram crises recorrentes associadas à descontinuação planeada dos fármacos antiepilépticos instituídos.

O tratamento cirúrgico das epilepsias parece ser particularmente mais complexo nas crianças do que nos adultos. Na verdade, nos doentes pediátricos a intervenção cirúrgica é executada num cérebro em desenvolvimento e por isso com constantes alterações nas características neurobiológicas. As intervenções em idades precoces apresentam um maior potencial de repercussão no desenvolvimento da criança e, nessas idades, existe também uma grande plasticidade neuronal, constituindo o período mais intenso de adaptação ou reorganização pós-cirúrgica (COSTA, 2002). Naturalmente, ao considerar a terapia cirúrgica em crianças e adultos, os objectivos e expectativas não são exactamente coincidentes. Nas crianças pretende-se controlar as crises epilépticas sem induzir sequelas neurológicas, interromper a evolução catastrófica de algumas epilepsias, preservar o desenvolvimento psicomotor, melhorar o comportamento, promover o desenvolvimento cognitivo e a aprendizagem escolar. Por outro lado, nos adultos, para além do controlo das crises epilépticas outros aspectos são requeridos,

designadamente, a independência e a integração no mercado de trabalho (COSTA, 2002). Assim, independentemente da idade, procura-se não apenas o controlo das crises epilépticas, mas também a integração social e a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

### 1.3.3 – Estimulação do nervo vago

A estimulação do nervo vago (ENV) é uma alternativa efectiva, enquanto terapia adjuvante, para os doentes com epilepsia refractária ao tratamento farmacológico, nos quais a ressecção cirúrgica não é uma opção terapêutica viável ou ainda naqueles cuja cirurgia tenha produzido resultados insatisfatórios (BOON *et al.*, 2001; BEN-MENACHEM, 2002; SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005; LOWENSTEIN, 2004). Esta estratégia terapêutica é relativamente recente, aprovada na Europa e nos Estados Unidos, respectivamente em 1994 e 1997, para o tratamento de crises epilépticas parciais refractárias em doentes com idade igual ou superior a 12 anos (TECOMA e IRAGUI, 2006).

Embora inicialmente aprovada para as crises parciais, a ENV parece melhorar o controlo das crises quer nas epilepsias parciais quer nas generalizadas (GROSS e GOYAL, 2007). Nos últimos anos diversos estudos têm também demonstrado o efeito da ENV em crianças de idade inferior a 12 anos. NAGARAJAN e seus colaboradores (2002) estudaram a eficácia da ENV em crianças com epilepsia refractária e encontraram uma redução superior a 50% na frequência das crises em 62,5% das crianças, com 25% delas a atingir uma redução maior que 90%. KHURANA *et al.* (2007) também constataram uma redução superior a 50% na frequência das crises em 54% dos doentes após implantação do dispositivo de ENV, atingindo mesmo o controlo completo das crises em dois dos doentes. Paralelamente, muitos estudos têm demonstrado que a eficácia da ENV, considerada como uma redução na frequência das crises maior ou igual a 50%, aumenta continuamente ao longo do tempo por um período de pelo menos dois ou três anos (BEN-MENACHEM, 2002; GROSS e GOYAL, 2007).

O procedimento de ENV envolve a implantação subcutânea na região subclavicular esquerda de um dispositivo gerador de impulsos eléctricos similar a um *pacemaker* cardíaco. O gerador é munido de uma bateria e está ligado a um eléctrodo bipolar introduzido na porção cervical medial do nervo vago esquerdo. Alguns dias após

a intervenção cirúrgica o dispositivo é programado para gerar impulsos eléctricos intermitentes que estimulam o nervo vago, reduzindo assim a actividade da crise (BEN-MENACHEM, 2002; LOWENSTEIN, 2004; GROSS e GOYAL, 2007).

Actualmente, apesar da eficácia da ENV ser indiscutível, o mecanismo de acção subjacente é ainda desconhecido (KHURANA *et al.*, 2007). Estudos realizados em animais e em humanos sugerem que o efeito terapêutico da ENV seja secundário às projecções neuronais vagais para centros subcorticais e corticais (GROSS e GOYAL, 2007), cuja extensa activação poderá promover a elevação do limiar da crise (LOWENSTEIN, 2004). De facto, as vias aferentes do nervo vago projectam-se para múltiplos núcleos no tronco cerebral, incluindo áreas epileptogénicas importantes como a amígdala e o tálamo (BOON *et al.*, 2001). Atendendo a que muitas vezes as crises epilépticas resultam do recrutamento e da sincronização de descargas dentro das vias talâmico-corticais, pensa-se que a ENV possa promover a dessincronização destas descargas produzindo um efeito antiepiléptico. Para isto talvez possam contribuir as alterações no fluxo sanguíneo notadas no tálamo mediante estimulação crónica. A ENV também aumenta as concentrações de GABA no líquido cefalorraquidiano e a densidade de receptores GABA<sub>A</sub> no hipocampo dos doentes que respondem ao tratamento (GROSS e GOYAL, 2007). Adicionalmente, existem projecções neuronais para o núcleo de rafe, o qual é a principal fonte de neurónios serotoninérgicos, e para o *locus coeruleus* que contém neurónios noradrenérgicos (BOON *et al.*, 2001), podendo a serotonina e a noradrenalina estar implicadas nas crises e na modulação do humor (GROSS e GOYAL, 2007). Na realidade, múltiplos estudos têm mostrado efeitos positivos da ENV no humor de doentes epilépticos e, recentemente, esta metodologia foi aprovada para adultos com depressão major resistente ao tratamento (GROSS e GOYAL, 2007).

Em termos práticos, a ENV é uma terapia adjuvante e paliativa com uma eficácia comparável à da maioria dos novos fármacos antiepilépticos, mas com um perfil de efeitos adversos melhorado, sem potencial de interacções farmacológicas e, contrariamente à terapia farmacológica, não é dependente da adesão do doente (GUBERMAN, 2004; GROSS e GOYAL, 2007). A ENV não substitui a terapia farmacológica ou a ressecção cirúrgica tradicional, porém a redução do número ou da dosagem dos fármacos antiepilépticos usados concomitantemente pode ser conseguida

em alguns doentes, minimizando assim os efeitos adversos associados (GUBERMAN, 2004).

### 1.3.4 – Dieta cetogénica

A dieta cetogénica (DC), um regime dietético rico em gordura, pobre em hidratos de carbono e de conteúdo adequado em proteínas, é mais uma alternativa não farmacológica para o tratamento da epilepsia refractária. Esta opção terapêutica foi originalmente introduzida por Wilder em 1920 para mimetizar o estado de jejum, o qual é conhecido desde tempos ancestrais por melhorar o controlo das crises nos indivíduos com epilepsia (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005). A DC foi largamente usada até 1938, no entanto o desenvolvimento da PHT e de outros anticonvulsivantes levou ao seu abandono em muitas clínicas de epilepsia e, durante décadas, passou a ser usada apenas como o último recurso terapêutico (KOSSOFF, 2004; STAFSTROM, 2004; SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005). Contudo, no início dos anos 90 assistiu-se ao ressurgimento do interesse na DC, a qual parece estar a conquistar um lugar importante entre as opções terapêuticas para as crises refractárias aos antiepilépticos *standard*, em crianças e, gradualmente, em adultos (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005).

A eficácia clínica da DC tem sido demonstrada em diversos estudos (COPPOLA *et al.*, 2002; HENDERSON *et al.*, 2006). A taxa de sucesso desta terapia no controlo das crises epilépticas refractárias parece ser idêntica ou mesmo maior que aquela proporcionada pelos novos fármacos antiepilépticos. Em geral, pelo menos metade dos doentes tratados com DC exibirá uma redução na frequência das crises igual ou superior 50%. Ao mesmo tempo, ambos os tipos de crises, parciais e generalizadas, são susceptíveis de ceder à DC, ainda que alguns tipos de crises generalizadas (mioclónicas, atónicas e tónico-clónicas) possam responder preferencialmente. Para além do controlo das crises, em muitos doentes é possível reduzir ou suspender os fármacos antiepilépticos, com benefícios na função cognitiva e no estado de alerta. A eficácia da DC tem sido demonstrada em todas as idades, desde a infância à idade adulta, porém as crianças parecem ter benefícios adicionais (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005). Um estudo realizado em crianças com epilepsia fármaco-resistente também evidenciou que a DC melhora a qualidade do sono, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos

doentes (HALLBOOK, LUNDGREN e ROSÈN, 2007). Surpreendente é o facto de alguns dados recentes indicarem que em alguns indivíduos a descontinuação da DC não conduz à perda do controlo das crises. Esta observação sugere que a DC pode induzir efeitos anticonvulsivantes e antiepiléptogénicos (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005). Outros estudos avaliaram a actividade de diversos fármacos anticonvulsivantes em combinação com a DC, mas nenhum deles mostrou efeitos suplementares. Todavia, ao associar-se a DC e a ENV foram evidenciados efeitos sinérgicos (KOSSOFF *et al.*, 2007).

Embora a DC seja usada à 87 anos e a sua eficácia clínica seja amplamente aceite para o tratamento da epilepsia refractária, pouco se sabe acerca dos mecanismos de acção subjacentes aos seus efeitos terapêuticos (BOUGH e RHO, 2007). A principal característica do tratamento com a DC é a produção de cetose, consequência da oxidação dos ácidos gordos no fígado perante a indisponibilidade de glicose. Nestas condições, os corpos cetónicos são utilizados como a principal fonte de energia cerebral. Estudos em animais e no homem suportam a ideia de que a cetose é necessária, mas provavelmente insuficiente para documentar a eficácia da DC (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005). De facto, parecem ser vários os aspectos induzidos pela DC que podem directa ou indirectamente conduzir ao controlo das crises, nomeadamente, os corpos cetónicos, os ácidos gordos (especialmente os poli-insaturados), ou a restrição de glucose. Ainda que qualquer um destes factores possa ser responsável pela acção anticonvulsivante da DC, as evidências disponíveis sugerem que todos estes três requisitos são importantes para o controlo melhorado das crises (BOUGH e RHO, 2007). Os corpos cetónicos, embora tenham mostrado propriedades anticonvulsivantes *in vivo*, parecem não mediar directamente esses efeitos. Com efeito, a cetose crónica parece modificar o ciclo dos ácidos tricarboxílicos para aumentar a síntese de GABA no cérebro, limitar a produção de espécies reactivas de oxigénio e melhorar a produção de energia no tecido cerebral. Por sua vez, os ácidos gordos poli-insaturados, aumentados na DC, podem reduzir a excitabilidade neuronal através de diversos mecanismos neuro-inibitórios directos, particularmente por inibição dos canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  sensíveis à voltagem e por aumento da actividade da bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Além disso, também parecem exercer efeitos indirectos que limitam a geração de espécies reactivas de oxigénio e aumentam a produção de energia. Por último, em resultado da restrição de glucose e do aumento da fosforilação oxidativa pensa-se que sejam activados canais de  $\text{K}^+$  sensíveis à adenosinatrifosfato que hiperpolarizam os neurónios e as células gliais

(BOUGH e RHO, 2007). Portanto, estas evidências sugerem que provavelmente a DC activa múltiplos mecanismos que contribuirão para a estabilização da membrana neuronal e para o aumento da resistência às crises.

Actualmente, a DC é uma opção terapêutica reconhecida e generalizada a nível mundial, porém em certas regiões têm sido identificadas algumas dificuldades na sua instituição (KOSSOFF e MCGROGAN, 2005). Para a generalização do uso da DC terão contribuído decisivamente os resultados favoráveis procedentes de diversos estudos de eficácia conjugados com a sua adequada tolerabilidade. Efectivamente, a experiência limitada com os novos fármacos antiepilépticos na população pediátrica, associada à elevada eficácia e ao baixo potencial de efeitos adversos da DC, fazem das crianças os principais candidatos a esta terapia (KOSSOFF, 2004). Com efeito, apesar de relativamente segura, a DC deve ser cuidadosamente monitorizada porque pode acarretar algumas complicações imediatas ou a longo prazo, especialmente alterações bioquímicas, cálculos renais e atraso de crescimento (SHETH, STAFSTROM e HSU, 2005; FREEMAN *et al.*, 2006).