

LACOSAMIDA (LCM)

Age por **bloqueio dos canais de sódio**. Sua metabolização é hepática e não tem influência no CYP450. Indicado para o tratamento de estado de mal epilético, sendo que a apresentação injetável não necessita de diluição, mas pode ser feita em soluções fisiológicas, glicosadas e solução de Ringer simples e lactato. Aprovado inicialmente para tratamento adjuvante, recentemente, também foi aprovado como profilático, em monoterapia, para as crises parciais com ou sem generalização. Seus efeitos adversos são mais frequentes quando associados a outros bloqueadores de canais de sódio, ou quando a dose é aumentada rapidamente, sendo os mais comuns, tonturas, náuseas/vômitos e diplopia além de outros. Cuidado especial deve ser dado à ocorrência de alterações psiquiátricas (sobretudo, ideação suicida), e cardiológicas (condutibilidade cardíaca).

CANABIDIOL (CBD)

O primeiro estudo demonstrando a eficácia do CBD isolado (puro) para o tratamento de crises epiléticas de difícil controle foi publicado em 1980, no entanto, apenas em 2018 o FDA aprovou seu uso para o tratamento das crises refratárias nas Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut em pacientes com pelo menos um ano de idade (17).

Uma Revisão Sistemática, publicada ainda no mesmo ano, mostrou que a dose eficaz para se obter o controle das crises com o uso do CBD girava em torno de 25mg/kg/dia.

Outra apresentação é o Extrato *full spectrum*, onde além do CBD temos o THC (Tetra-HidroCanabinol) além de outras frações farmacativas menos conhecidas como os Terpenos, e nessa apresentação a dose eficaz para o controle foi em torno de 06mg/Kg/dia de CBD, com menos efeitos colaterais. Cuidado especial deve ser tomado na associação com Clobazam (maior sedação) e com o Íon Valproato pois ocorre aumento da hepatotoxicidade, assim, também deve ser evitado seu uso em pacientes com insuficiência hepática (18).

Ainda não existe suporte científico para o uso da Cannabis Medicinal e seus derivados em monoterapia ou como terapia inicial em epilepsias que não tenham sido caracterizadas como fármaco-resistentes, assim sua administração sempre será em associação a outros fármacos já em uso.

CENOBAMATO

Prestes a ser lançado no Brasil, e já em uso na Europa, essa molécula tem indicação como **terapia adjuvante** em **adultos** com **crises epilépticas de início focal** que não obtiveram controle adequado com outros tratamentos, de acordo com o **InfoSUS**.

Atua como modulador positivo do receptor GABA (gabaérgico) e inibidor do fluxo nos canais de Sódio, diminuindo assim a excitabilidade neuronal.

É administrado por via oral, uma única vez ao dia, com ou sem alimentos, sendo que a dose alvo é de 200 a 400mg por dia, MAS, a dose necessita ser titulada a cada duas semanas, iniciando-se com 12,5 a 25mg por dia, visando minimizar possibilidade de reações adversas comuns, como cefaleia, tonturas, fadiga e diplopia, além de outras potencialmente graves, como a Síndrome **DRESS** (Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos), caracterizada por febre, erupção cutânea difusa, eosinofilia, e, crucialmente, comprometimento visceral (pulmões, fígado e rins), que pode ocorrer, geralmente, entre 3 semanas e 3 meses após o início do medicamento. Cabe aqui ressaltar, que apesar de possível semelhança, a Síndrome **DRESS**, **não é** a mesma coisa que a Síndrome de **Stevens-Johnson** (SSJ), a qual se caracteriza por necrose e consequente destruição da epiderme, gerando bolhas e até descolamento da pele, além de úlceras dolorosas em mucosas (boca, pálpebras, vagina), ocorrendo habitualmente em um tempo menor de uso do medicamento que a desencadeou.

COM QUAL DROGA COMEÇAR?

Após avaliar as características de cada paciente, do tipo de crise ou síndrome epiléptica, dos exames complementares, e ainda os fatores socioeconômicos, podemos decidir, orientados por estudos clínicos publicados periodicamente, mostrando consensos entre especialistas e resultado de meta-análises.

Em agosto de 2015, patrocinado pela indústria farmacêutica, um grupo de especialistas se reuniu em São Paulo, e foi criado o **Purple Book** (4) em homenagem ao Purple Day que é o dia mundial de combate a Epilepsia (26 de março), o qual é um guia prático para orientação dos médicos sobre o uso de medicamentos disponíveis no Brasil. Na última edição (5) são sugeridas as seguintes medicações em primeira linha para cada tipo de crise.

- 1- **Crises Focais:** Levetiracetam, Lamotrigina, Carbamazepina, Ox-carbazepina. Rcentemente a Lacosamida foi aprovada para tratamento em monoterapia como primeira linha.
- 2- **Crises Generalizadas Motoras Tônico-Clônicas:** Levetiracetam, Lamotrigina, Valproato.
- 3- **Crises Generalizadas Motoras Mioclônicas:** Levetiracetan, Valproato.
- 4- **Crises Generalizadas Não Motoras / Ausências:** Etossuximida, Valproato.

Essas são sugestões do grupo em um consenso entre especialistas, mas cada caso deverá ser analisado levando-se em consideração todos os fatores citados anteriormente, não havendo uma regra fixa, uma obrigatoriedade.

MONITORAMENTO DA FARMACOTERAPIA

Iniciada a farmacoterapia é necessário o acompanhamento clínico e laboratorial periódico desses pacientes em relação aos possíveis efeitos dos mesmos no metabolismo ósseo (dosagem de vitamina D), na função tireoidiana (dosagem de TSH e T4 livre), nos componentes sanguíneos (realização de hemograma completo), no metabolismo de algumas vitaminas (dosagem de vitamina B12, bem como do ácido fólico e da homocisteína), da função renal (dosagem de ureia, creatinina), dos eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e magnésio) e marcadores inflamatórios do fígado (AST/TGO e ALT/TGP). E ainda, se for pertinente, dosagem sanguínea dos FAE.

Desde 2009, o FDA (*Food and Drug Administration, Agência Norte Americana reguladora de medicamentos*) vem alertando sobre o risco aumentado de suicídio com a utilização de FAE, inclusive com a obrigatoriedade desse alerta nas embalagens dos medicamentos, devendo o clínico em sua avaliação sempre se atentar para o aparecimento, ou o incremento, de ideação suicida.

Outro efeito colateral a ser observado é o declínio cognitivo, o qual pode ser induzido por algumas drogas, sobretudo o topiramato.

Cuidado especial deve ser tomado nos idosos, os quais podem estar sendo medicados por médicos de outras especialidades, com drogas que interagem com os FAE, necessitando assim de trocas ou de reajustes na posologia.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

1 - Convulsões Febris:

Define-se como crise febril aquela que ocorre entre os três meses e cinco anos de idade, na qual a criança com febre apresente uma convulsão (é obrigatória a presença de febre antes da crise). Não é considerada uma epilepsia, e sim uma crise epilética provocada. Para seu diagnóstico é obrigatório descartar infecção do SNC (meningites). Em 10% dos casos podem evoluir para estado de mal epilético, obrigando ao uso profilático de FAE.

O risco de recorrência é maior quando existe história familiar de convulsões febris, a primeira crise ocorre antes dos 18 meses, o tempo decorrido entre o início da febre e a crise é menor que uma hora, e a crise ocorre em febre menor que 40°C.

Em 80% dos casos são crises simples, e em 20% ocorrem as chamadas crises complexas que são crises de início focal, ou prolongadas ou que ocorrem mais de uma vez no mesmo evento infeccioso. Nas crises simples não existe indicação de nenhum tratamento no sentido de evitar epilepsia tardia. Depois de estado de mal epilético, poderá ser usado fenobarbital por um tempo a fim de evitar recorrência precoce. E, em crises complexas, pode ser feito tratamento intermitente com clobazam ou diazepam na vigência de febre.

2 - Mulheres em Idade Fértil e Gestação

Os FAE indutores enzimáticos (Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Carbamazepina e, em menor grau, a Oxcarbazepina, além do Topiramato em doses superiores a 200mg/d), reduzem a eficácia dos anticoncepcionais, devendo ser recomendado preferencialmente os métodos de barreira (6). O medicamento com melhor perfil no que tange à interação com os contraceptivos é o Levetiracetam (19).

Já os anticoncepcionais reduzem o nível sérico da Lamotrigina, e, por consequência, o seu efeito; e a suspensão do anticoncepcional pode fazer com que o nível da Lamotrigina atinja níveis tóxicos (6).

A população em geral apresenta um risco de malformação entre 1% e 3%. O uso de FAE aumenta esse risco em 4% a 8%, por isso recomenda-se, quando indicado, o uso deles em monoterapia e na menor dose possível.

Em um trabalho recente, publicado em 2019 no “Neurology” com base na análise do banco de dados da França (FRENCH HEALTHCARE DATABASE), foram analisadas 800.794 mulheres que tomaram DAE (10 tipos) nos primeiros dois meses de gestação, e observaram que apresentaram efeito teratogênico com significado estatístico o Valproato (aumento na incidência de espinha bífida, defeitos cardíacos septais e ventriculares, e fenda palatina) e o Topiramato (aumento na incidência de fenda palatina e lábio leporino). As demais drogas demonstraram um risco muito baixo.

O Valproato apresenta uma maior incidência de malformações, em torno de 9%, mas alguns estudos mostram até 15%, sendo a variação desta incidência diretamente relacionada com a dose. Além disso, os filhos de gestantes usuárias de Valproato apresentam uma maior incidência de alterações cognitivas (alguns estudos chegam a apontar 10 pontos a menos no coeficiente de inteligência, quando comparados àqueles filhos de mães epiléticas que usaram outro FAE), além de Transtorno do Espectro Autista e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (7, 8).

O Topiramato, que aparece nos estudos como o segundo maior teratogênico, também apresenta maior risco de comprometimento

intelectual e manifestações do transtorno do espectro autista, sendo que um estudo mais recente, demonstrou que os riscos com o topiramato foram superiores ao valproato (9).

O uso de ácido fólico, ou L-Metilfolato, reduz o risco de malformações, sendo recomendado seu início, de maneira ideal, 3 meses antes da programação para se engravidar, e seu uso deve ser mantido até 12 semanas de gestação. Cabe aqui ressaltar que a maioria das gestações não são programadas, assim, seria recomendável a suplementação em todas as mulheres em idade fértil, sob o uso de FAE (9). Hoje, a dose recomendada pela OMS é de 0,4mg/dia. Um estudo recente, realizado na Noruega, Suécia e Dinamarca, levantou preocupações com doses maiores, pois mostrou um aumento de 2,7 vezes no risco de câncer nos filhos de mães epiléticas, que foram submetidas a uma suplementação superior à 1mg/dia (10).

Como as **malformações ocorrem** nas duas primeiras semanas de gestação, ou seja, **antes do diagnóstico da gravidez**, não existe indicação de troca do FAE em uso, muito menos sua suspensão abrupta, pois isso deixaria a gestante e o conceito, expostos aos riscos de uma crise epilética, sobretudo do tipo CTCG (11).

A **Lamotrigina ainda figura como a droga mais segura** (risco de 2%) **seguida pelo Levetiracetam** (risco de 2,4%), ambas comparáveis ao risco de malformações em filhos de gestantes não usuárias de FAE, como já descrito.

Cuidado com o nível sanguíneo do FAE que pode cair, principalmente da lamotrigina e da oxcarbazepina, durante a gestação, sobretudo no terceiro mês (19), sendo mister a sua dosagem periódica para ajuste posológico focando-se o nível sérico no período gestacional em torno de 65% acima do nível anterior à concepção. Isso não acontece com a carbamazepina, sendo o monitoramento sérico opcional (12).

No período após parto, o nível sérico volta rapidamente ao basal e deve-se fazer a redução da dose para a anterior à gravidez, evitando-se assim níveis tóxicos. Isso está mais bem documentado para a Lamotrigina, sugerindo-se a redução da dose para igual a basal até duas semanas após o parto. Alguns autores recomendam deixar uma dose extra do FAE

(no caso da Lamotrigina de 50mg), para se ter uma segurança a mais, no sentido de evitar crises por privação de sono e estresse relacionado aos cuidados do recém-nascido (13).

O controle glicêmico no período que antecede a concepção e durante a gestação é extremamente importante, visto que, estudo recente realizado no Canadá, mostrou que a exposição do conceito ao diabetes gestacional, aumenta significativamente o risco do desenvolvimento de epilepsia nessas crianças (30).

A amamentação é segura e recomendada, sendo que os estudos sobre concentração dos fármacos nos bebês amamentados mostraram níveis muito baixos, por vezes, sequer detectados.

3 - Idosos

Esse grupo merece atenção especial sobre vários aspectos como veremos a seguir.

Já existe no idoso, de maneira natural ao envelhecimento, certo declínio cognitivo, assim drogas sedativas e/ou com impacto sob a cognição, como Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina e sobretudo Topiramato devem ser evitadas.

Drogas fortemente indutoras enzimáticas (Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Carbamazepina, e, em menor grau, oxcarbazepina) devem ser evitadas pela possível interação com outros fármacos frequentemente utilizados nessa faixa etária (anticoagulantes, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, hipoglicemiantes e outros), e também pelo efeito negativo sobre a massa óssea.

A Carbamazepina e a Oxcarbazepina provocam mais **hiponatremia** nessa faixa etária.

Valproato aumenta os riscos de queda e em doses altas podem gerar tremor e Síndrome Parkinsoniana.

Lamotrigina e Gabapentina são as mais recomendadas nessa faixa etária, sendo que se optado por troca de algum FAE para a Lamotrigina, essa deve ser feita de maneira lenta e gradual devido ao risco de reações cutâneas graves. O Levetiracetam também parece ser uma droga adequada com precaução em pacientes já com alteração comportamental ou com passado de psicose.

4-Acidententes Vasculares Cerebrais

Larsson et al, publicaram em 2022 no *JAMA Neurology*, um trabalho onde mostrou-se que o uso da **Lamotrigina** em pacientes que desenvolveram epilepsia após um AVC, onde foi demonstrado uma menor taxa de mortalidade tanto de causas cardiovasculares como de outras causas (16).

5-Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/HIV)

O risco de interação medicamentosa entre os FAE e a terapia antirretroviral é alta, sendo o **Levetiracetam** a droga de escolha por ser de espectro amplo e com baixa interação medicamentosa.

Devem ser evitados indutores enzimáticos (Fenobarbital, Fenitoina, Primidona e Carbamazepina). A Oxcarbazepina, apesar de ser uma indutora enzimática menor, deve também ser evitada pelo risco de hiponatremia.

A Gabapentina, Lacosamida e Valproato podem ser opções, sendo o Valproato a menor, pois além dos efeitos adversos aumenta a concentração de alguns medicamentos da terapia antirretroviral. A lamotrigina pode ter seus níveis diminuídos pela terapia antirretroviral.

6-Neoplasias e Quimioterapia

Aproximadamente, um terço dos pacientes com tumores cerebrais apresenta crises epilépticas como manifestação inicial, sendo mais frequentes nos meningiomas e gliomas de baixo grau, principalmente naqueles localizados mais próximos à superfície cortical. Ainda, aproximadamente, apenas 20% a 30% dos pacientes que não apresentaram crises antes do tratamento desenvolverão crises após o tratamento.

Desta forma, não existem evidências que indiquem o uso profilático de FAE em portadores de neoplasias primárias ou metastáticas do SNC que nunca tenham tido crises.

Está indicada a profilaxia apenas no período de realização de cirurgias, sendo as drogas injetáveis mais utilizadas a Fenitoina e a Lacosamida, as quais devem ser mantidas por uma semana após a cirurgia, sendo então iniciada a redução progressiva deles, com o objetivo de retirada.

No caso de o paciente vir a apresentar crises, a terapia deverá ser instituída. Valproato ou Levetiracetam são as drogas orais de escolha, inclusive com estudos sugerindo maior sobrevida associada ao uso de Valproato, em pacientes com Glioblastoma Multiforme. Lamotrigina e Lacosamida também são consideradas boas opções, sobretudo à última, por existir apresentação injetável, e não apresentar indução enzimática.

Alguns quimioterápicos apresentam efeito pró-convulsivante, dentre eles Vincristina, Metotrexato e Ciclosporina A.

7-Insuficiência Renal

Drogas com excreção exclusivamente renal (Levetiracetan, Pregabalina, Vigabatrina e Gabapentina) deverão ter sua dose ajustada de maneira proporcional à insuficiência renal, enquanto naquelas de metabolização e excreção hepática e renal (Lacosamida, Topiramato, Fenobarbital e Primidona) deverão ter suas doses apenas ajustadas em casos de insuficiência renal grave.

Nesses casos, é mister que o nefrologista seja informado das drogas em uso, visto possível mudança do nível sérico. A segunda edição do Purple Book apresenta uma lista de recomendações de ajuste dosagens dos FAE na Insuficiência renal (5).

8-Insuficiência Hepática

Os mais seguros nessa condição são Levetiracetam, Topiramato e Gabapentina.

Lamotrigina, Carbamazepina, Oxcarbazepina e Fenitoina podem ser utilizados desde que com monitorização adequada.

O mais tóxico nesse contexto, e, portanto, deve ser evitado, é o Valproato.

Já o fenobarbital e os benzodiazepínicos devem ser evitados pelo efeito sedativo que pode ser exacerbado nessa condição.

9- Convulsões Associadas a Doença Hipertensiva do Estado Gestacional

A associação de hipertensão arterial desencadeada pelo estado gestacional, quando associada a proteinúria é conhecida como pré-eclâmpsia, e quando essa condição se associa a convulsões generalizadas é o que se define como eclâmpsia. De etiologia ainda não tão bem esclarecida, essas condições representam riscos, tanto para o feto quanto para a gestante.

O **Sulfato de Magnésio** é a droga classicamente utilizada. Vários são os seus mecanismos de ação, como visto a seguir (20).

1- Bloqueando os Canais de Cálcio, o que relaxa a musculatura vascular, melhorando o fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo o risco de isquemia e melhorando o aporte de oxigênio.

2- Inibição da Transmissão Neuromuscular, reduzindo a liberação de Acetilcolina na junção neuromuscular, e excitabilidade neuronal, amenizando assim a atividade convulsiva.

3- Antagonismo Glutamatérgico, bloqueando os receptores NMDA, diminuindo assim a atividade excitatória e consequentemente a atividade convulsiva.

4- Reduzindo a Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, limitando a entrada de água e a formação de edema cerebral, o qual pode contribuir para as convulsões.

A dose inicial é de 4g de $MgSO_4$, IV (dose segura, sem riscos de intoxicação), diluída em 100ml de S.F. 0,9%, em um período de 15 a 20 minutos, e a paciente deverá ser transferida para centro de referência para gestantes de alto risco. Deve ser monitorado o nível de consciência, respiração, reflexos patelares, função renal e na presença de sinais de intoxicação, poderá ser usado seu antídoto que é o Gluconato de Cálcio a 10% (1g), 10ml, IV, lento (cerca de 3 minutos).

CONDUTA FRENTE A UMA CRISE EPILÉPTICA CONVULSIVA

É uma emergência médica não rara, onde deverá sempre ser seguido um protocolo padrão. No atendimento pré-hospitalar é importante orientar os familiares para que apenas coloquem o paciente deitado, com a cabeça apoiada, e algo de lado, para que ele, se vomitar, diminua o risco de broncoaspiração, e **não** se deve colocar nenhum objeto na boca do paciente.

1. Estabilização Clínica

Como em toda urgência, a prioridade é a respiração (verificar vias aéreas e saturação de oxigênio) e a circulação (verificar batimentos cardíacos e aferir pressão arterial). Apesar de fazer parte do atendimento emergencial, a verificação da glicemia é crucial, e, se presente a hipoglicemia, deverá ser tratada com glicose a 50% associada a Tiamina por via endovenosa (a necessidade de Tiamina quando da administração de glicose é para se evitar encefalopatia aguda por carência de mesma, comum em pacientes etilistas).

2. Farmacoterapia das Crises

As drogas de eleição são Midazolam (preferível por apresentar meia vida mais curta) e Diazepam (mais comum na rede pública), que devem ser administradas por via endovenosa, mantendo-se atenção à respiração do paciente. Na dificuldade de acesso venoso, o Midazolam poderá ser utilizado por via intramuscular ou intranasal.

3. Farmacoterapia da Atividade Epileptogênica Exacerbada

Para evitar a recorrência devemos lançar mão de FAE injetáveis, sendo hoje as opções disponíveis, a Fenitoina, o Fenobarbital, a Lacosamida e o Levetiracetam. A escolha dependerá do protocolo (se houver) e da disponibilidade no local.

4. Farmacoterapia de Estado de Mal Epiléptico Convulsivo Refratário

Denomina-se **Estado de Mal Convulsivo Refratário** quando ocorre persistência das crises após a realização dos itens 1, 2 e 3 acima descritos.

Quando essa situação ocorre por mais de **cinco minutos**, chamamos de Estado de **Mal Epiléptico Iminente**, e quando dura mais de trinta minutos, chamamos de Estado de **Mal Epiléptico Estabelecido**, o qual apresenta maior morbimortalidade.

Nos casos de Estado De Mal Refratário, o paciente deverá ser encaminhado para Unidade de Terapia Intensiva, onde poderá ser monitorado de maneira mais segura. Quando as convulsões cessam, mas o paciente não recupera a sua consciência, o eletroencefalograma pode revelar atividade elétrica anormal persistente, o que se chama de **Estado de Mal Epiléptico Não Convulsivo**.

Frente a esses casos, exceto se ele foi desencadeado por suspensão súbita dos FAE em uso, deve-se fazer uma investigação clínica ampla, buscando situações potencialmente agravadoras da condição neurológica pré-existente. Geralmente são realizados exames de Imagem (preferencialmente Tomografia Computadorizada de Crânio pela sua rapidez e exclusão da maior parte das doenças; se necessário complementa-se posteriormente com Imagem por Ressonância Magnética), Rotina Laboratorial (Hemograma completo, Glicemia, Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio, Transaminases, CPK, VHS, PCR, e Gasometria Arterial). Ainda, na suspeita de infecção do SNC, deverá ser realizada coleta de líquido, preferencialmente após a realização do exame de imagem.

Como exposto, é um estado grave e a medicação deverá ser administrada de maneira mais rápido possível, com o objetivo de tirar o paciente da crise, chegando-se até a indução ao estado de **coma medicamentoso**. Nesse caso o paciente sempre será intubado e a ventilação deverá ser assistida, e o paciente monitorado o tempo todo até o encerramento da atividade epileptógena anormal. Três drogas são mais utilizadas para isso, o próprio Midazolam, agora em uma dose maior, o Propofol, que também tem uma meia vida curta, e o Tiopental, que é o

mais efetivo, mas de manejo mais difícil, por vezes gerando hipotensão arterial importante.

Após conseguir o objetivo, a droga utilizada deverá ser mantida em infusão contínua por um período de 24hs a 48hs, e então, lentamente começar a ser reduzida. O FAE iniciado na primeira fase, para controle da atividade epileptogênica exacerbada, deverá ser mantido por via endovenosa, até que haja possibilidade de ser administrado por via oral.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Pacientes com crises frequentes de difícil controle, sobretudo onde já se tenha utilizado ao menos duas drogas em monoterapia, e ao menos uma tentativa de associação de FAE, devem ser encaminhados para avaliação em centro especializado em cirurgia de epilepsia.

Nesses centros, o paciente será submetido a um protocolo com exames de imagem por Ressonância Magnética, e por Medicina Nuclear (PET e SPECT), além de monitorização por vídeo-eletroencefalograma e até por eletroencefalograma invasivo (eletrocorticografia, onde os eletrodos são implantados diretamente sobre o córtex cerebral através de uma craniotomia), com a finalidade de avaliar se o paciente apresenta indicação de cirurgia.

As cirurgias podem ser ressectivas ou paliativas.

As **ressectivas** podem ser realizadas com o intuito de se ressecar uma lesão geradora das crises, por exemplo, um tumor, uma displasia cortical, ou de se fazer uma desconexão de fibras, por exemplo uma calosotomia, o que impediria a propagação da atividade anormal de um hemisfério para o outro.

As **paliativas**, são baseadas na estimulação cerebral através de um gerador de impulsos implantado no paciente. As mais utilizadas são a estimulação vagal, talâmica profunda, e, a mais nova, é a estimulação cortical responsiva, onde eletrodos implantados sobre o foco localizado no córtex, detectam a ocorrência da atividade anormal e geram estímulos que inibem a sua propagação. Essa modalidade, que teve sua eficácia comprovada pelo estudo NEUROPACE em 2011 (onde demonstrou uma redução das crises em 37%/nível de evidência Classe A), foi aprovada pela FDA em 2013.

TRATAMENTO ALTERNATIVO / DIETA CETOGÊNICA

Na Bíblia, no Evangelho de São Mateus, há relato de que Jesus Cristo teria dito aos seus Apóstolos que o controle das crises se encontrava no jejum e na oração. Hipócrates, cinco séculos antes de Cristo já indicava o jejum para o tratamento das crises epiléticas.

No mundo contemporâneo, somente no século 20, quando existia apenas o Fenobarbital e o Brometo como anticonvulsivantes, Wilder em 1921 começou a adotar a dieta cetogênica como fonte alternativa de tratamento. A dieta é composta basicamente pela ingestão de gorduras, pouca quantidade de proteínas, e restrição máxima possível de carboidratos. O organismo começa a funcionar em cetose, e a principal fonte de energia para o cérebro passa a ser os corpos cetônicos, cujo mecanismo antiepilético ainda não é bem conhecido, sendo o resultado provindo apenas de estudos observacionais.

Porta et al, em 2009, e Kinderen et al, em 2011 (14), publicaram trabalhos apontando uma redução das crises acima de 50%, o que clinicamente é bem relevante. Os resultados são melhores em crianças por possível reversão do cérebro a uma forma de metabolismo mais primitivo, e é mais utilizada em centros especializados em crianças, quando não há resposta ao tratamento com pelo menos duas drogas de primeira linha.

A dieta é de difícil tolerabilidade, existindo atualmente três tipos, a clássica, a de triglicérides de cadeia média, e a de Atkins, que é a que parece ter melhor tolerabilidade.

COMORBIDADES EM EPILEPSIA

PSIQUIÁTRICAS

A literatura demonstra largamente que as pessoas portadoras de Epilepsia apresentam maior impacto cognitivo, emocional, baixa qualidade de vida, além de expectativa de vida reduzida (15).

Estudos demonstram também que a ocorrência de Epilepsia é maior em pessoas portadoras de doenças psiquiátricas.

Os transtornos do humor e da ansiedade são os mais frequentemente encontrados na Epilepsia, principalmente na Epilepsia do Lobo Temporal, gerada por Esclerose Mesial Temporal.

Os transtornos mentais podem ser divididos em *peri-ictais* (acontecem próximo a crise, antes, durante ou depois) e *inter-ictais* (não apresentam uma relação de proximidade temporal com a crise).

Talvez o ponto mais crucial no acompanhamento desses pacientes é que os ***sintomas depressivos são muito subdiagnosticados*** nessa população, e o ***risco de suicídio é bem maior*** que na população em geral, e ainda, que uma série de ***FAE aumenta os sintomas depressivos e a ideiação suicida***, o que já é orientado pelo FDA, desde 2009, para que exista nas embalagens desses fármacos, que eles aumentam o risco de suicídio.

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e os Transtornos do Espectro Autista ocorrem com mais frequência na população epiléptica, principalmente quando as crises se iniciam na infância, e o tratamento não difere dos casos em que não existe epilepsia.

EPILEPSIA E DIREÇÃO DE VEÍCULOS AUTOMOTORES

Trata-se de uma patologia ainda muito estigmatizada, com consequências psicológicas e sociais que impactam a qualidade de vida tanto da pessoa afetada quanto das pessoas que a cercam. Pacientes com epilepsia frequentemente têm seus direitos comprometidos, seja de forma direta ou indireta, o que pode resultar em situações de exclusão social. Um exemplo dessa realidade é a maior dificuldade enfrentada por indivíduos com epilepsia para obter a carteira de motorista, podendo chegar, em muitos casos, à completa impossibilidade de acessar esse direito. A relação entre epilepsia e condução de veículos automotores é um tema delicado, polêmico e cercado de incertezas não apenas para a comunidade médica, mas também para os próprios pacientes com diagnóstico de epilepsia, seus familiares e a sociedade em geral.

A liberdade de locomoção (ir e vir) é um direito fundamental amplo, assegurado a todo ser humano, mas com limitações, visto que esse não pode colocar em risco outro direito igualmente fundamental, o direito à vida. Dirigir veículos automotores permite o exercício dessa liberdade de locomoção, porém, para isso, é necessária uma autorização concedida pelo Estado, após a aprovação do candidato no exame de habilitação e a obtenção da Carteira Nacional de Habilitação (CNH). O ato de dirigir um veículo exige permanente atenção do motorista para a realização de imediatas correções do curso ou de velocidade, seja preventivamente ou para evitar possíveis acidentes.

Qualquer situação que possa comprometer, em grau e duração variada, a atenção, a consciência e a função motora, impedindo as necessárias correções exigidas para uma direção segura deve ser evitada. Isso inclui o uso de medicamentos sedativos, uso de drogas ilícitas, uso de celular ao volante, sonolência excessiva por privação de sono, uso de álcool, tabagismo e conversas com outros passageiros, entre outros. Além disso, algumas doenças ou condições clínicas como a cardiopatia, diabetes mellitus, demência, síncope ou crise convulsiva também podem apresentar um risco aumentado de alteração da consciência, representando um perigo potencial para a segurança no trânsito.

Apesar de ainda não existir 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 essa condição

é reconhecida como de risco para a segurança de direção veicular (21). Isso ocorre porque, durante uma crise epiléptica, os condutores podem apresentar alterações transitórias da consciência e da função motora, aumentando significativamente a probabilidade de acidentes e, conseqüentemente, colocando em risco a sua vida e a de terceiros (19). Deste modo, a permissão para dirigir veículos e a renovação da habilitação para pessoas portadoras de epilepsia tornam-se tarefas multidisciplinares, envolvendo a participação essencial de psicólogos, médicos peritos e do médico assistente na tomada de decisão sobre a liberação ou não da Carteira Nacional de Habilitação.

Durante a avaliação inicial para obter a permissão para dirigir, o candidato deve responder a um questionário com perguntas sobre saúde física e mental, incluindo questionamentos sobre uso de medicamentos, dentre eles os antiepiléticos. Essa análise é feita com o objetivo de avaliar o risco de um acidente automobilístico secundário a uma possível crise epiléptica. No entanto, devido a fatores como estigma, preconceito ou a sensação de exclusão social que o paciente com epilepsia enfrenta, infelizmente mais de 90% dos candidatos portadores dessa condição omitem o diagnóstico ao solicitarem a licença para dirigir (20). É importante destacar que, em geral, 85% dos acidentes com veículos automotores são causados por erros humanos, como imperícia e imprudência por parte do motorista.

Apenas uma parcela muito reduzida desses acidentes está associada a condições médicas, como a epilepsia (22). Dentre os acidentes de trânsito associados a crises epiléticas, apenas entre 0,1% e 0,2% são fatais; uma porcentagem muito pequena quando comparada aos episódios de morte súbita de provável etiologia cardíaca durante a direção de veículos em comparação com 30% de óbitos em acidentes de trânsito provocados pelo álcool (23). No entanto, apenas a candidatos portadores de epilepsia é dada uma atenção mais rigorosa durante a avaliação.

Orientações mais detalhadas de redução de risco de acidentes e traumatismos, controle das crises estão disponíveis no site da [International League Against Epilepsy \(ILAE\)](#).

De uma maneira geral ***após 12 meses assintomático (sem crises), o candidato poderá iniciar o processo de tentativa de obtenção de CNH (ou sua renovação).***

MORTE SÚBITA

O risco de morte súbita nas pessoas com epilepsia é cerca de 16 vezes maior que na população em geral. A **SUDEP**, sigla em inglês, é utilizada para a ocorrência de morte súbita, inesperada, não traumática, e não relacionadas a acidentes, com ou sem evidência de crises epiléticas precedendo a morte, excluindo estado de mal epilético. Para se tecer esse diagnóstico é necessária uma necropsia que não evidencie outra causa; caso contrário, o diagnóstico é apenas presumido.

CEFALEIA / ENXAQUECA OU MIGRÂNEA

A ocorrência de cefaleia após uma crise chega a 50% e frequentemente é subdiagnosticada e consequentemente não tratada de maneira adequada, podendo persistir até 72 horas após a crise (se persistir por período maior deverá ser investigada). Apresenta características variáveis, por vezes assemelhando-se a cefaleia tensional, outras vezes a migrânea.

Os pacientes com crises de início focal podem apresentar cefaleia peri-ictal semelhante a migrânea, do mesmo lado do foco.

Concluindo, a ocorrência de cefaleia tipo migrânea ou não, é mais frequente na população epilética.

REFERÊNCIAS

- 1 - Banerjee R S et al. The Descriptive Epidemiology of Epilepsy – a review. *Epilepsy Res.* 2009; 85:31 – 45.
- 2 - Yacubian E M et al. *Epilepsia* 1ª Ed. Edit. Omnifarma 2018, ISBN 978-85-62477-71-3.
- 3 - STAHL'S ESSENTIAL PSYCHOPHARMACOLOGY, Edit. Guanabara Koogan LTDA, 2013, ISBN 978-1-107-68646-5.
- 4 - Cendes F, Morita M E. et al. Purple Book, Guia Prático para o Tratamento das Epilepsias, 1ª Edição, 2016.
- 5 - Yacubian E M T, Manreza M L, Terra V C, et al. Purple Book, Guia Prático para Tratamento das Epilepsias, 2ª Edição, 2020.
- 6 - O'Brien M D, Guillebaud J. Contraception for Women Taking Antiepileptic Drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2010 Oct; 36(4): 239 – 42.
- 7 - Christensen J, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16): 1696 – 703.
- 8 - Christensen J, 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.
- 9 - Bjork M H, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022; 79(7): 672-81.
- 10 - Vegrim H M, et al. Cancer Risk in Children of Mothers with Epilepsy and High-Dose Folic Acid Use During Pregnancy. *JAMA Neurol.* 2022; 79 (11): 1130-6.

11 - Tomson T, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57(8): e 173-7.

12 - Voinescu P E, et al. Antiepileptic Drug Clearances During Pregnancy and Clinical Implications for Women with Epilepsy. *Neurology*. 2018; 91(13): e 1228 – 36.

13 - Polepally A R, et al. Model-Based Lamotrigine Clearance Changes During Pregnancy: Clinical Implication. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1(2): 99 – 106.

14 - De Kinderen R J, et al. Research Into The (Cost) effectiveness of the Ketogenic Diet Among Children and Adolescents with Intractable Epilepsy: Design of a Randomized Controlled Trial. *BMC Neurology* 2011; 11(1): 10.

15 - Moreira C H. Aspectos Psiquiátricos da Epilepsia. Edit. Omnifarma, março 2021.

16 - Larsson D et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients with Poststroke Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2022; DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.45841.

17 - Peng J, et al. A Narrative Review of Molecular Mechanism and Therapeutic Effect of Canabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022 apr;130(4):439-56

18 - Pamplona FA, et al. Potential Clinical Benefits of CBD-rich over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. *Front Neurol*. 2018; 9: 759.

19 - Vélez-Ruiz NJ, Pennel PB. Issues for Women with Epilepsy. *Neurol. Clin*. 2016;34(2):411-25,ix.

20 - Euser AG, Cipolla MJ. Sulfato de Magnésio para o Tratamento da Eclâmpsia: uma breve revisão. *Stroke*, vol 40, Num 4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527788>

21 - Epilepsia prática - condutas para não especialistas / Clarissa Lin Yasuda. – São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2024. ISBN 978-65-87916-09-5 - capítulo 20).

22 - Harvey P, Hopkins A. Views of British neurologists on epilepsy, driving, and the law. Lancet 1983; 1:401-4.

23 - Van der Lugt PJ. Is an application form useful to select patients with epilepsy who may drive? Epilepsia 1975; 16:743-6.).).

24 - Mazur J. Behind the wheel: navigating driving with epilepsy. Epigraph. 2024;26(1):19 23.)

25 - Avaliação de Condutores e Candidatos a Condutores de Veículos Automotores Portadores de Epilepsia. Autoria: Associação Brasileira de Medicina de Tráfego – 2003).

26 - Classen S, Crizzle AM, Winter SM, et al. Evidence-based review on epilepsy and driving. Epilepsy Behav. 2012;23(2):103-12.).

27 - Kumar A, Maini K, Kadian R. Estante de Livros do NCBI. Um serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saude. Publicação Stat Pearls; 2025 janeiro-.

28 - Beniczky S et al. UPDATE CLASSIFICATION OF EPILEPTIC SEIZURES: POSITION PAPER OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, Epilepsia, 2025;00:1-20

29- First-in-Class therapy for Dravet Syndrome Shows Promising Early Results. Medscape Medical News, March 06, 2026, by Lizette Borrelli

30- Diabetes in Mothers Tied to Epilepsy Risk in Offspring. Medscape Medical News, February 17, 2026, by Diana Swift.

Na Bíblia, no Evangelho de São Mateus, há relato de que Jesus Cristo teria dito aos seus Apóstolos que o controle das crises se encontrava no jejum e na oração. Hipócrates, cinco séculos antes de Cristo já indicava o jejum para o tratamento das crises epiléticas.

No mundo contemporâneo, somente no século 20, quando existia apenas o Fenobarbital e o Brometo como anticonvulsivantes, Wilder em 1921 começou a adotar a dieta cetogênica como fonte alternativa de tratamento. A dieta é composta basicamente pela ingestão de gorduras, pouca quantidade de proteínas, e restrição máxima possível de carboidratos. O organismo começa a funcionar em cetose, e a principal fonte de energia para o cérebro passa a ser os corpos cetônicos, cujo mecanismo antiepilético ainda não é bem conhecido, sendo o resultado provindo apenas de estudos observacionais.