



ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento da epilepsia na infância*Treatment of epilepsy in childhood***Elza Márcia Targas Yacubian*****Resumo**

Objetivo: com o desenvolvimento de novas drogas antiepilépticas, a terapêutica das epilepsias apresentou substancial progresso na última década. No entanto, apesar do perfil farmacocinético mais adequado, estas não têm mostrado maior eficácia no controle das crises do que as drogas tradicionais. O objetivo desta revisão é fornecer dados atuais do tratamento das epilepsias da infância e sobre o papel das novas drogas antiepilépticas.

Fontes dos dados: procedemos a um levantamento bibliográfico no Medline, abrangendo os últimos dez anos, e selecionamos os artigos publicados na literatura e os últimos trabalhos apresentados em congressos internacionais, que relatam resultados do tratamento da epilepsia na infância com drogas antiepilépticas.

Síntese dos dados: as novas drogas antiepilépticas podem ser indicadas no tratamento de algumas síndromes epiléticas específicas. Efeitos colaterais sérios são descritos com algumas delas.

Conclusões: as drogas tradicionais devem ser consideradas como as de primeira escolha no tratamento das epilepsias em geral.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.1): S19-S27: epilepsia na infância, drogas antiepilépticas, prognóstico.

Abstract

Objective: due to the development of new antiepileptic drugs, epilepsy treatment has presented substantial progress in the last decade. In spite of presenting more adequate profile, these drugs have not shown better efficiency in seizure control than the traditional drugs. The objective of this revision is to provide up to date data for the treatment of epilepsy in childhood and the role of the new antiepileptic drugs.

Sources: bibliographic review has been performed in the Medline for the last 10 years, and the most pertinent papers and abstracts presented in International Epilepsy Meetings were selected.

Summary of the findings: the new antiepileptic drugs could be indicated in the treatment of some specific epileptic syndromes. Serious side effects have been described with the use of these drugs.

Conclusions: the traditional drugs must be considered as the primary choice in the treatment of ordinary epilepsy.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (Supl.1): S19-S27: childhood epilepsy, antiepileptic drugs, prognosis.

Introdução

Definida como a ocorrência de duas ou mais crises epiléticas nos últimos 12 meses sem evidências de insul-tos agudos como febre, ingestão de álcool, intoxicação por drogas ou abstinência¹, a epilepsia constitui um dos distúrbios neurológicos mais comuns na infância, com incidência geral de aproximadamente 1% para epilepsia idiopática. O estabelecimento do diagnóstico nesta faixa etária é algumas vezes complicado devido às múltiplas formas de apresentação clínica das crises epiléticas, dependentes da faixa etária e manifestações diferentes das verificadas em adultos. As crises epiléticas são classificadas como gene-

ralizadas (crises tônico-clônicas, tônicas, clônicas, atônicas, mioclônicas e ausências) ou focais, e o tratamento efetivo depende da habilidade do pediatra em identificar o(s) tipo(s) de crise(s), o que orientará a escolha da terapia apropriada, baseado na avaliação dos benefícios clínicos e dos potenciais efeitos colaterais.

O conceito de síndrome epilética

Uma crise epilética é apenas uma manifestação de um distúrbio cerebral subjacente, e pode ser melhor avaliada levando em consideração outros fatores como idade, dados do exame físico, resultados de estudos de imagem e eletroencefalogramas. Estas informações devem ser reunidas para possibilitar o diagnóstico sindrômico, que é fundamental

* Assistente Doutora do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

para a programação terapêutica e determinação do prognóstico. O conhecimento da síndrome epiléptica permite ao clínico formular uma hipótese racional sobre a necessidade do tratamento com medicação antiepiléptica e, se assim for, qual medicação deve ser escolhida.

Síndromes epilépticas *idiopáticas* são aquelas sem substrato lesional, provavelmente relacionadas à predisposição genética, e cursam com maior possibilidade de controle das crises. Um exemplo de uma síndrome epiléptica generalizada idiopática comum é a epilepsia mioclônica juvenil, que corresponde a 10% das epilepsias em geral (Figura 1).

As formas idiopáticas se contrapõem às *epilepsias sintomáticas*, nas quais as crises representam um sintoma de lesão estrutural do sistema nervoso. Nas *epilepsias provavelmente sintomáticas*, a lesão presumida ainda não pode ser demonstrada com os métodos atualmente disponíveis. Crises focais e generalizadas estão presentes em cada um destes três grupos. Uma proporção significativamente mais elevada de pacientes com epilepsias provavelmente sintomáticas do que os com epilepsias idiopáticas continuará a apresentar crises, a despeito do tratamento. Na série de Kwan e Brodie², 40% *versus* 26%, respectivamente, tiveram crises que não puderam ser controladas.

Quem deve ser tratado?

Muitas crianças com epilepsia apresentam um distúrbio com duração autolimitada, que tende à remissão espon-

tânea, após período breve, com controle das crises relativamente fácil. É difícil distinguir no início do tratamento qual criança responderá às drogas antiepilépticas (DAE), e casos intratáveis podem ser encontrados em todas as síndromes epilépticas.

Cerca de metade das crianças que apresentam a primeira crise apresentará uma outra³. Este número, entretanto, é dependente do tipo de crises. Camfield et al.⁴, estudando a população infantil de Nova Escócia, uma área canadense com população de 850.000, identificaram através do EEG todas as crianças que haviam apresentado uma ou mais crises afebris. Havia apresentado uma crise, 168 crianças. Destas, 52% apresentaram recorrência, porém o risco de recorrência após a primeira crise focal com comprometimento da consciência (que na sua população correspondeu a 11%) foi de 79%. Os mesmos autores seguiram as que tinham apresentado duas ou mais crises não provocadas e constataram que, entre aquelas com a segunda crise, mesmo quando tratadas, 79% apresentaram pelo menos uma terceira.

Por que tratar?

Há dados em estudos animais indicativos de que crises são lesivas ao cérebro⁵, embora não existam evidências de que poucas crises em crianças o sejam⁶. Estudos populacionais de crianças com crises febris atestam o fato de que as mesmas são benignas, e não ocasionam comprometimento neurológico^{7,8}. *Status epilepticus* pode, algumas

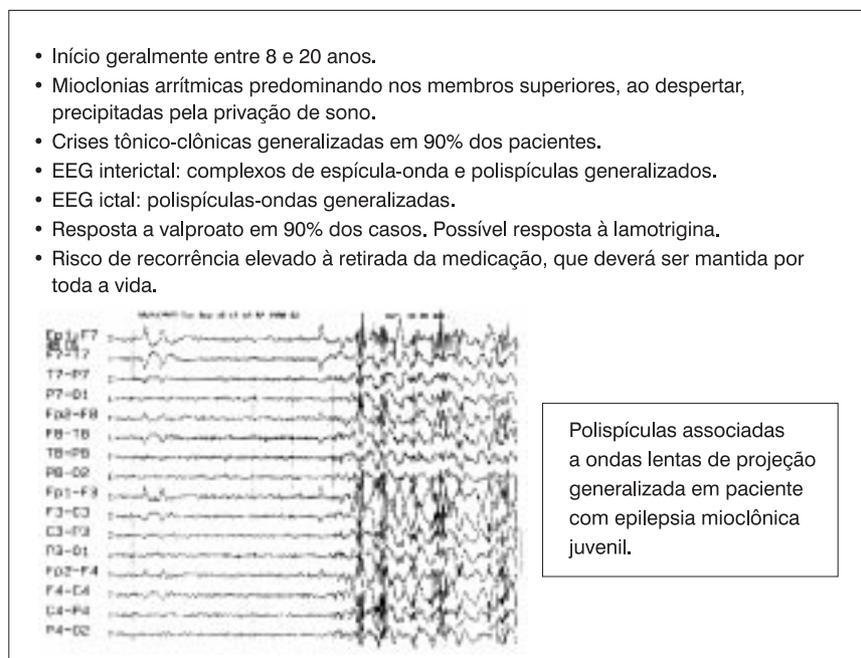


Figura 1 - Epilepsia mioclônica juvenil, uma síndrome idiopática que, quando não identificada, induz a erros terapêuticos e controle insatisfatório das crises

vezes, lesar o cérebro, embora existam dados de que até mesmo esta condição especialmente grave raramente ocasiona lesão cerebral em crianças⁹. Há evidências de que *status epilepticus* febril pode causar esclerose mesial temporal, mas não mais frequentemente que uma vez em cada 7.000 crises febris, ou uma vez em 150.000 crianças^{10,11}. Num estudo de RM, foi mostrado que somente duas crianças sem insulto prévio do sistema nervoso que tiveram *status* febril mostraram edema hipocampal seguido de atrofia¹², embora existam evidências de que crises febris prolongadas, numa faixa etária vulnerável, podem promover o aparecimento de esclerose mesial temporal¹³.

Por outro lado, crises podem promover deterioração intelectual. Há poucos estudos que avaliaram o desempenho de crianças com epilepsia através de avaliações neuropsicológicas no decorrer do tempo. Bourgeois et al.¹⁴ mostraram em 72 crianças, avaliadas em vários anos, que a maioria não mostrou alterações nas habilidades cognitivas. Os 11% das crianças que as apresentaram (queda do $QI \geq 10$ pontos) tinham tido episódios de intoxicação pelas DAEs, mas a frequência e a gravidade das crises destas crianças não eram diferentes daquelas sem deterioração.

Epileptogênese secundária constitui outra possível complicação das crises, e Gowers, no final do século XIX, já havia observado este fato afirmando que *seizures beget seizures*. Goddard chamou de *kindling* a facilitação de crises pela aplicação de corrente elétrica ao cérebro de ratos. Estudos têm mostrado que, realmente, pacientes que apresentam maior número de crises antes da instituição terapêutica terão mais dificuldade para o controle das mesmas. Na coorte de Nova Escócia, Camfield et al.¹⁵ mostraram que o número de crises antes do tratamento não influenciou a evolução da epilepsia, a menos que pelo menos 10 crises já tivessem ocorrido. Também na série de Kwan e Brodie², pacientes com mais de 20 crises antes da instituição da terapêutica, mais provavelmente apresentaram epilepsia refratária.

Embora seja conhecido que em adultos as crises possam promover fraturas, queimaduras e outras lesões, a incidência destas complicações parece ser baixa em crianças, e provavelmente esta não deve constituir uma preocupação maior na indicação do tratamento das crises na infância. Da mesma forma, morte súbita em epilepsia parece ser rara em crianças com epilepsia em geral. Camfield e Camfield¹⁶ identificaram apenas um caso de morte súbita entre 693 crianças com todos os tipos de epilepsia seguidas por mais de 20 anos. Assim, é possível que a instituição da terapia não seja absolutamente necessária na maioria das crianças, especialmente naquelas com algumas síndromes epiléticas, como na epilepsia rolândica, nas quais predominam crises ao despertar e ao adormecer. Por outro lado, não parece haver uma razão imperativa para iniciar o tratamento após a primeira crise na infância. O grupo italiano de estudo do prognóstico após o tratamento da primeira crise em adultos e crianças randomizou 397 adultos e crianças para tratamento após a primeira crise¹⁷.

A DAE foi escolhida pelo médico da criança. Dois anos mais tarde, as não tratadas tiveram risco de recorrência de 51%, comparado a 25% daquelas tratadas. Após seguimento mais longo, a taxa de remissão foi a mesma em ambos os grupos¹⁸.

A escolha da droga antiepiléptica

Apenas 20% das crianças terão suas crises imediatamente controladas após o início da DAE, e poderão ter a mesma retirada, permanecendo em remissão¹⁹. Não há qualquer vantagem significativa de uma droga sobre a outra no tratamento das epilepsias da criança, com exceção do fenobarbital (PB), que foi menos "efetivo" que carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) e valproato (VPA) em um estudo aberto randomizado, que envolveu 167 crianças²⁰. O estudo inglês Epiteg, de Epilim (valproato) *versus* Tegretol (carbamazepina), avaliou randomicamente, num estudo aberto, 245 crianças com epilepsias focais e algumas epilepsias generalizadas recém-diagnosticadas, com predomínio de crises focais tratadas com CBZ ou VPA²¹. Não houve diferenças entre os dois grupos. Da mesma forma, não houve diferença nos grupos tratados com clobazam, PHT ou CBZ no estudo canadense que estudou randomicamente 235 crianças²².

Por quanto tempo tratar?

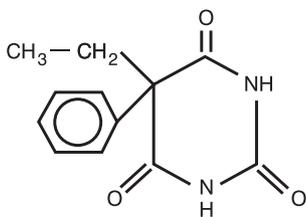
O tratamento com DAE não deve ser muito longo em crianças. Após cerca de dois anos de crises controladas, na metanálise de 25 estudos de interrupção do tratamento com DAE publicada por Berg e Shinnar²³, foi verificado que a chance de continuar sem crises foi de 70%. Fatores preditivos para recorrência de crises foram: crises focais, disfunção neurológica, etiologia sintomática remota e alterações no EEG.

As epilepsias catastróficas da infância

Às formas comuns de epilepsia na infância se contrapõem as *encefalopatias epiléticas*, representadas por formas de epilepsia que se instalam em geral em crianças previamente normais, e que cursam com deterioração cognitiva e déficits neurológicos progressivos. Nelas, acredita-se que a anormalidade persistente da atividade elétrica cerebral, ao promover modificações sinápticas, seja responsável por alterações permanentes nos circuitos cerebrais²⁴. Nesse grupo, encontram-se formas graves de epilepsias com crises generalizadas e focais, nas quais o maior objetivo da terapêutica é o de promover controle satisfatório das crises, minimizando os efeitos colaterais. Aqui, em geral, a melhora das crises mistas só é possível em regime de politerapia. Entre elas, figuram a encefalopatia mioclônica precoce, a síndrome de Ohtahara, a síndrome de West, a síndrome de Dravet (previamente conhecida como epilepsia mioclônica severa da infância), a síndrome de Lennox-Gastaut, a síndrome de Landau-Kleffner e a epilepsia com ponta-onda contínua durante o sono lento.

A escolha da droga antiepiléptica

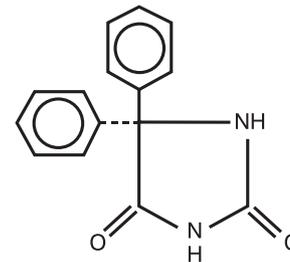
A Tabela 1 mostra as DAEs de primeira e segunda escolha segundo o tipo de crise. Nela observamos dois grupos de DAEs: as drogas tradicionais (PB, PHT, CBZ, VPA e benzodiazepínicos), e as novas DAEs disponíveis no Brasil (lamotrigina, vigabatrina, gabapentina e topiramato). Enquanto as do primeiro grupo apresentam ligação às proteínas plasmáticas e metabolização hepática, exercendo indução (PB, PHT, CBZ) ou inibição (VPA) do sistema P-450, as do segundo grupo apresentam perfis farmacocinéticos mais adequados, com pequena ligação a proteínas plasmáticas, ausência de indução ou inibição enzimática, e até mesmo excreção renal sem metabolização. Apesar dessas vantagens, a eficácia e os efeitos colaterais destas drogas novas são ainda pouco conhecidos, particularmente em crianças, e algumas delas estão sendo submetidas aos primeiros estudos em monoterapia na população infantil.



Fenobarbital

O **fenobarbital (PB)** é eficaz no tratamento de crises focais e generalizadas e *status epilepticus* refratário a PHT e benzodiazepínicos. Sua meia-vida é dependente da idade: acima de 100 horas no período neonatal, 69 horas entre 1 e 5 anos, 80 a 100 horas no adulto. Deve ser ministrado uma vez ao dia, e a dose de manutenção é de 3 a 5

mg/kg/dia. No *status epilepticus* deve-se empregar a formulação sódica na dose de 20 mg/kg por via endovenosa. Efeitos colaterais relacionados à dosagem incluem sedação, ataxia e hiperatividade. *Rash* cutâneo é uma reação idiossincrásica comum às DAEs aromáticas (PB, PHT, CBZ e lamotrigina). Mais comum em crianças, há 80% de chance de sensibilidade cruzada entre estes compostos. Formas graves de reações alérgicas ocorrem em 20/100.000 indivíduos expostos.

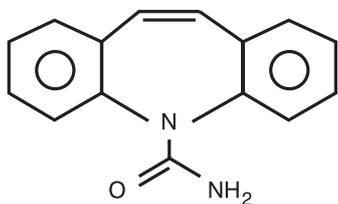


Fenitoína

A **fenitoína (PHT)** é eficaz no tratamento de crises focais e generalizadas, na dose de manutenção de 4 a 7 mg/kg/dia. Devido à saturação das enzimas responsáveis por seu metabolismo, a PHT é uma DAE de farmacocinética algumas vezes imprevisível. No tratamento do *status epilepticus*, a infusão endovenosa na dose de 18 mg/kg deve ser feita lentamente, em veia calibrosa, pois a solução é alcalina, havendo risco de flebite e hipotensão. Efeitos relacionados à dose incluem sedação e ataxia. O uso crônico pode cursar com hiperplasia gengival e hirsutismo, por promover proliferação de fibroblastos e linfadenopatia. Efeitos colaterais idiossincrásicos incluem *rash* cutâneo, que pode assumir formas graves como a síndrome de Stevens Johnson (90/100.000 expostos).

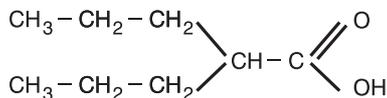
Tabela 1 - Drogas de primeira e segunda escolha

	Crises focais	Crises generalizadas			
		Tônico-clônicas	Ausências	Mioclônicas	Atônicas/tônicas
Drogas de primeira escolha	Carbamazepina Fenitoína	Carbamazepina Fenitoína Valproato	Etosuximida Valproato	Valproato Clonazepam	Valproato
Drogas de segunda escolha	Valproato Fenobarbital Topiramato Lamotrigina Vigabatrina Gabapentina	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Lamotrigina Topiramato (?)	Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	Clonazepam Nitrazepam Topiramato Lamotrigina



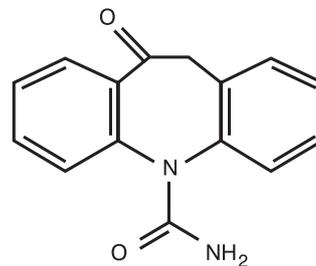
Carbamazepina

A **carbamazepina (CBZ)** pode ser usada para tratamento de crises focais e generalizadas. Pode aumentar a frequência de crises generalizadas de ausência. Sua meia-vida curta obriga a ministração de 3 a 4 tomadas/dia em crianças, fato que pode ser evitado com o uso da formulação de liberação controlada. A dose de manutenção é de 10 a 20 mg/kg/dia. Efeitos colaterais relacionados à dose incluem intolerância digestiva, sedação e ataxia. Entre as reações idiossincrásicas, figuram leucopenia, anemia aplásica, rash e síndrome de Stevens Johnson (60/100.000 expostos).



Ácido valpróico

O **ácido valpróico (VPA)** é uma droga de amplo espectro, utilizada no controle de crises generalizadas tônico-clônicas, ausências e mioclônicas e, com menor eficácia, nas crises focais. É particularmente útil no tratamento de crianças com crises mistas. A dose de manutenção é de 30 a 60 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais relacionados à dose incluem intolerância digestiva, sedação, trombocitopenia e hiperamonemia. O primeiro pode ser minimizado pela formulação uso do sal (valproato de sódio) e divalproato. Hepatotoxicidade fulminante é a complicação idiossincrásica mais temida; crianças abaixo de 2 anos em politerapia são as que apresentam maior risco. Acredita-se que a indução do sistema P-450 por DAE pode desviar o metabolismo do VPA das mitocôndrias para o sistema P-450, originando metabólitos tóxicos, o que ocasiona hepatite semelhante à verificada na síndrome de Reye. Neste momento, alterações endócrinas observadas principalmente na fase puberal estão merecendo várias pesquisas em todo o mundo. Estas incluem ganho de peso, ovários policísticos e hiperandrogenismo. Essa associação, sugerida pelo grupo finlandês de Isojärvi²⁵⁻²⁸, tem merecido críticas na literatura²⁹ e exigido a realização de novos estudos, como o de Betts et al.³⁰



Oxcarbazepina

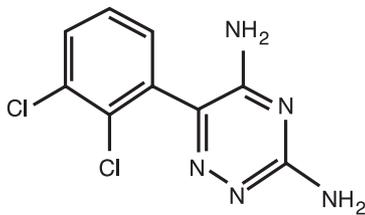
A **oxcarbazepina (OXC)** difere da CBZ por apresentar um grupo cetônico na posição 10-11 da molécula.

A primeira etapa no seu metabolismo é a redução, que é rápida e completa, originando o derivado 10-mono-hidróxido, que é o composto farmacologicamente ativo. Ao contrário, a CBZ sofre oxidação com a formação do derivado 10-11 epóxido, metabólito ativo, principal responsável pelos efeitos colaterais da CBZ. A ausência do metabólito 10-11 epóxido proporciona menor incidência de efeitos colaterais e de reações alérgicas. Em termos de eficácia, a OXC é semelhante à CBZ. Os estudos *in vitro* mostraram que a OXC pode modular diferentes canais iônicos³¹, como os de sódio, potássio e cálcio voltagem-dependentes. Embora este mecanismo de ação seja similar ao da CBZ, existem relatos de pacientes resistentes à CBZ que responderam satisfatoriamente ao tratamento com OXC, fato sugestivo de que a última tenha efeitos adicionais ainda não perfeitamente estabelecidos. A meia-vida do derivado 10-mono-hidróxido é de mais de 20h, permitindo que a droga seja ministrada em duas tomadas diárias.

Tanto a OXC quanto o seu metabólito ativo possuem pouca capacidade de atuar nas enzimas do citocromo P-450, com exceção da isoenzima CYP2C19, na qual, *in vitro*, atuam como inibidores competitivos.

Há interação medicamentosa quando doses elevadas de OXC são ministradas em conjunto com as DAE metabolizadas na mesma isoenzima, como PHT e PB³². A associação entre OXC e PHT aumenta a concentração sérica da PHT em 0 a 40%, e a associação OXC e PB provoca aumento da concentração de PB em 14 a 15%. Quando drogas indutoras enzimáticas como CBZ, PB e PHT são adicionadas à OXC, a concentração plasmática da última diminui em 29 a 40%, e pode ser necessário aumento das dosagens da OXC. A OXC não tem interação significativa clinicamente com VPA.

A OXC é eficaz no controle de crises focais em monoterapia ou como droga de adição. A dose média é de 20-40 mg/kg/dia. Os efeitos colaterais da OXC são similares aos da CBZ, mas menos frequentes, e incluem sonolência, fadiga, cefaléia, tontura, ataxia, náuseas e vômito, reações alérgicas e hiponatremia, a qual, em geral, é assintomática.



Lamotrigina

A **lamotrigina (LTG)** é uma DAE com discreta ação antifolato, que parece inibir a liberação de aminoácidos excitatórios, como o glutamato e, em menor grau, o aspartato. Atua também nos canais de sódio voltagem-dependente, bloqueando o influxo de íons sódio e estabilizando a membrana neuronal.

A metabolização da LTG se faz através da conjugação com ácido glucurônico. A LTG não altera a concentração plasmática das outras DAE e não promove indução enzimática, mas em adição com o VPA a sua meia-vida aumenta de 24 para 59,6 horas³³.

A LTG é eficaz no controle de crises focais, mas estudos duplo-cegos demonstraram que pode também ser eficaz em epilepsias generalizadas idiopáticas, particularmente na epilepsia mioclônica juvenil, e em epilepsias generalizadas secundárias, como na síndrome de Lennox-Gastaut, na qual controla crises de ausência e crises atônicas³⁴.

A despeito da eficácia da LTG nas epilepsias generalizadas, alguns pacientes apresentaram aumento na frequência de crises mioclônicas³⁵. Há também relatos de que alguns pacientes apresentaram estado de mal mioclônico após iniciarem a terapêutica com LTG³⁶.

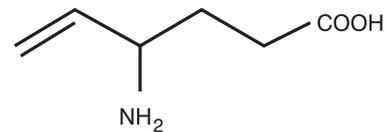
O nível de atenção e a capacidade para se manter alerta podem melhorar com a utilização da LTG em pacientes com comprometimento de atenção e do desenvolvimento. Um pequeno estudo em síndrome de Rett mostrou melhora do comportamento em 5 de 12 crianças após a introdução de LTG³⁷.

Os efeitos adversos incluem sonolência, diplopia, cefaléia, astenia, insônia, ataxia, tontura, náuseas, vômito e faringite. Há descrições ainda de aparecimento de tiques e coréia com a associação de LTG e PHT.

Dentre os efeitos colaterais, o mais importante é o *rash* cutâneo. Em diferentes séries, aproximadamente 10 a 12% dos pacientes em uso de LTG desenvolvem algum grau de *rash* cutâneo durante as primeiras 8 a 12 semanas de tratamento. Esta reação idiossincrásica é mais comum em crianças abaixo de 5 anos, e pode progredir para eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Em termos de eficácia, um efeito sinérgico é observado na associação de LTG e VPA. No entanto, esta associação deve ser realizada com cuidado, pois aumenta a incidência de *rash* cutâneo, uma vez que VPA aumenta os níveis plasmáticos de LTG³⁸.

Outro fator que pode aumentar a incidência de *rash* cutâneo é a velocidade de incrementos da dose. Assim, é prudente iniciar LTG em pequenas doses e promover pequenos aumentos a intervalos mínimos de duas semanas.

A dose recomendada é de 5 a 15 mg/kg/dia, iniciando com 2 mg/kg/dia em duas tomadas. Se LTG for associada ao VPA, a dose inicial em crianças é de 0,2 mg/kg/dia, podendo-se atingir doses em torno de 1 a 5 mg/kg/dia.



Vigabatrina

A **vigabatrina (VGB)** tem uma fórmula estrutural análoga ao ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A VGB inibe de forma irreversível a enzima GABA-transaminase (GABA-T), enzima que degrada o GABA promovendo aumento dos níveis deste neurotransmissor. É rapidamente absorvida após ministração por via oral, e muito solúvel em água.

A VGB é excretada na urina, 80% sem metabolização, e tem meia-vida de 7 horas. Como a ligação da VGB com a enzima GABA-T é irreversível, sua meia-vida não é importante para a eficácia, já que a reciclagem de GABA é muito mais lenta, em torno de três dias.

Em nível experimental, em roedores, foi demonstrado que a VGB causa edema intramielínico e em seres humanos, mais recentemente, verificou-se que promove constrição do campo visual em 29 a 50% dos pacientes^{39,40}. A perda da função visual é assintomática e irreversível ou incompletamente reversível. O acometimento do campo visual é periférico e predomina no campo nasal. Além da redução do campo visual, a VGB pode ainda comprometer a acuidade visual, a visão colorida e a amplitude dos potenciais obtidos no eletroretinograma.

Estudos mostraram que a interrupção da VGB não modifica o comprometimento do campo visual, mas o déficit na acuidade visual, na visão colorida e da amplitude dos potenciais obtidos no eletroretinograma pode ser revertido naqueles pacientes que apresentavam um comprometimento mínimo de campo visual⁴¹.

Todos os pacientes em uso de VGB devem ser submetidos à avaliação oftalmológica a cada 6 meses, incluindo a realização de campimetria visual. Há trabalhos em andamento tentando avaliar se a realização de potencial

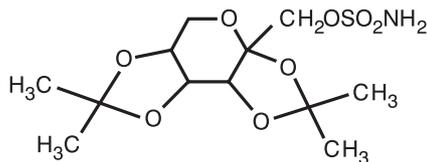
evocado visual em crianças que não colaboram para a realização do campo visual pode substituir a campimetria e demonstrar o acometimento das vias visuais desde a fase inicial. Koul et al.⁴² referiram alterações oculares, como hipopigmentação da retina, aumento da parede vascular, atrofia óptica e alteração no potencial evocado visual em crianças tratadas com VGB.

Sendo este efeito colateral grave e irreversível, a VGB deve ter uma indicação restrita a casos em que ela é comprovadamente uma droga eficaz. Sua principal indicação é no tratamento dos espasmos infantis na síndrome de West. Pode, ainda, ser usada em epilepsias generalizadas graves, incluindo a síndrome de Lennox-Gastaut. Piora crises mioclônicas e de ausências.

Nos espasmos infantis, a VGB é considerada uma droga de boa eficácia. Os estudos em crianças com espasmos infantis sem resposta a corticosteróide ou outras DAE mostraram que 43% delas tiveram completo controle das crises com VGB⁴³. A eficácia parece ser ainda maior nos espasmos secundários à esclerose tuberosa. Doze dentre 14 crianças com espasmos infantis e esclerose tuberosa que utilizaram VGB tiveram controle completo dos mesmos⁴³.

A dose preconizada em crianças é de 40 a 200 mg/kg/dia.

Outros efeitos colaterais são irritabilidade, agressividade, distúrbios de memória e aumento de peso.



Topiramato

A estrutura da molécula do **topiramato (TPM)** é similar à da acetazolamida, droga inibidora da enzima anidrase carbônica. Os mecanismos de ação do TPM incluem o bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente e potencialização dos efeitos mediados pelo GABA. O TPM é ainda um antagonista do receptor de glutamato do subtipo kainato, e inibidor fraco da anidrase carbônica.

Rapidamente absorvido, interage pouco com as outras DAE, sendo eliminado pelos rins. É um potente composto indicado para o tratamento de crises focais, parecendo ser eficiente na síndrome de Lennox-Gastaut e na síndrome de West⁴⁴. Em um estudo duplo cego, o TPM mostrou ser também eficaz em epilepsia mioclônica juvenil⁴⁴.

Em crianças, pode-se iniciar com doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia, aumentando em níveis de 0,5 a 1 mg/kg/dia a cada duas semanas, até a dose de manutenção, entre 3 a 6 mg/kg/dia.

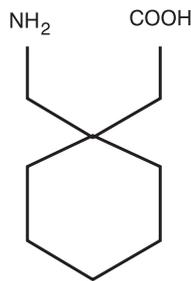
Na presença de efeitos colaterais, a redução da dose ou incrementos de forma mais lenta e gradual pode possibilitar a manutenção da terapêutica. Estes incluem sedação, sonolência, anorexia, perda de peso, tontura, ataxia, diplopia, parestesias e efeitos cognitivos como: raciocínio lento, dificuldades para evocação de palavras, dificuldades de memória e de concentração. Os efeitos adversos menos frequentes são: alterações comportamentais, trombose venosa, cálculos renais e acidose metabólica, este último provocado pelo efeito inibidor do TPM sobre a anidrase carbônica. A ocorrência de calculose renal deve ser prevenida com hidratação adequada.

Tem sido ainda relatado a ocorrência de miopia aguda transitória. O mecanismo implicado neste acometimento parece ser uma alteração do cristalino, em consequência de mudanças no seu estado osmótico, promovendo um distúrbio agudo de refração, que é completamente reversível após a interrupção do TPM⁴⁶. Glaucoma de ângulo agudo secundário a edema do corpo ciliar, reação idiossincrásica rara, também foi encontrado em pacientes em uso de TPM, incluindo uma criança. Os sintomas são borrramento visual, dor ocular e cefaléia de início abrupto⁴⁷.

O TPM foi usado como monoterapia em algumas síndromes epilêpticas graves da infância. Glauser et al.⁴⁸ utilizaram TPM em 11 crianças com síndrome de West refratária a outros esquemas terapêuticos, tendo verificado redução de 50% ou mais em 7 deles, dos quais 4 ficaram livres de crises, sendo 3 em monoterapia. A eficácia foi mantida por mais de 2 anos.

A introdução do TPM em monoterapia em substituição a uma droga eficaz, porém não tolerada, foi também avaliada por Glauser et al.⁴⁹ Cinco crianças com epilepsia focal controlada com apenas uma DAE, mas apresentando efeitos colaterais intoleráveis, tiveram sua medicação substituída por TPM na dose de 1 até 6 mg/kg/dia. Destas, duas ainda não estavam em monoterapia por ocasião da publicação; uma não tolerou o TPM, apresentando distúrbios cognitivos e comportamentais; e duas aceitaram bem a monoterapia, mantendo-se sem crises. Os autores concluíram que em crianças com crises parciais complexas pode-se, quando necessário, proceder a substituição da DAE inicial por TPM em monoterapia⁴⁹. Começam a ser divulgados os resultados do tratamento com TPM em monoterapia em epilepsia de início recente. Nestes, em 119 pacientes com menos de 16 anos, o TPM mostrou tolerabilidade semelhante à da CBZ e VPA, e eficácia ligeiramente superior, uma vez que cerca de 60% das crianças estavam sem crises em 6 meses, comparadas com 30% e 53% das tratadas com CBZ e VPA, respectivamente^{50,51}.

A **gabapentina (GBP)** é um aminoácido criado a partir da adição de um radical ciclohexano à estrutura química do GABA. O mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. A ação antiepilêptica da GBP pode estar relacionada a alterações na concentração de aminoácidos no sistema nervoso.

**Gabapentina**

Oitenta por cento da GBP é eliminada pelos rins, sob forma inalterada, e 20% nas fezes. A ligação com proteínas plasmáticas é mínima.

Está indicada no tratamento de crises focais. Piora crises mioclônicas. Em crianças, a dose varia entre 30 a 90 mg/kg/dia, devendo ser iniciada com 10-20 mg/kg por dia, com aumento de 10 mg/kg/dia. Deve-se usar doses menores em pacientes com insuficiência renal.

Há estudos que demonstram a eficácia de GBP em epilepsia benigna da infância, forma rolândica na dose de 23-35 mg/kg/dia⁵².

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados são sonolência, tontura, ataxia e nistagmo, ocorrendo em 10 a 20% dos casos. Ganho de peso foi muito raramente observado. Hiperatividade pode ser verificada em cerca de 10% das crianças, e as mais susceptíveis são as que apresentam alterações de comportamento, ou retardo mental⁵³.

Todos os efeitos colaterais são reversíveis com a interrupção da GBP, e a incidência dos efeitos colaterais pareceu ser maior em doses mais baixas.

Como retirar a medicação antiepiléptica?

Dooley et al.⁵⁴ processaram a retirada das DAEs em 4 a 8 semanas em crianças sem crises por um ano, e verificaram a possibilidade de permanecer sem crises de 78% em 3 meses, 71% em 6, 66% em 12, e 61% em 24 meses. Alguns estudos de interrupção da medicação antiepiléptica indicam que a maioria das crianças, mesmo aquelas com comprometimento neurológico, com maior risco de recorrência, devem ser tratadas por um ano e, ficando sem crises, deve-se proceder a retirada das DAEs. Caso a primeira tentativa não tenha sucesso, as chances de controle são elevadas, e nova tentativa de retirada deve ser programada em 2-4 anos¹⁶. Algumas síndromes, entretanto, como a epilepsia mioclônica juvenil e as síndromes de epilepsias generalizadas da adolescência, apresentam chances muito elevadas de recorrência de crises, e, assim, exigem manutenção da medicação, provavelmente por toda a vida. Caleja et al.⁵⁵ referiram que 73% de sua série

de 22 pacientes tratados com VPA desde o momento do diagnóstico apresentaram recorrência de crises em semanas ou meses após a retirada, sob a forma de crises tônico-clônicas generalizadas em 18,7%, e mioclônias em 81,2%.

Referências bibliográficas

1. Sillanpää M. Children with epilepsy as adults. *Acta Paediatr Scand* 1990;368 Supl :1-78.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
3. Berg AT, Shinnar S. The risk of recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965-72.
4. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985;35:1657-60.
5. Wasterlain CG. Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia* 1997;38:728-34.
6. Camfield PR. Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. *Epilepsia* 1997;38:735-7.
7. Ellenberg JH, Nelson KB. Febrile seizures and later intellectual performance. *Arch Neurol* 1978;35:17-21.
8. Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes in children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 1998;338:1723-8.
9. Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:323-31.
10. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1964;10:233-48.
11. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population based study of children. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:887-92.
12. Van Ladingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998;43:413-25.
13. Schulz R, Ebner A. Prolonged febrile convulsions and mesial temporal lobe epilepsy in an identical twin. *Neurology* 2001;57(2):318-20.
14. Bourgeois BFD, Prenskey AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983;14:438-44.
15. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission in childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology* 1996;46:41-4.
16. Camfield PR, Camfield CS. Treatment of children with "ordinary" epilepsy. *Epileptic Dis* 2000; 2(1):45-52.
17. First Seizure Trial Group. Randomised clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478-82.
18. Beghi E, Musicco M, Solari A, Viani F. (First seizure trial group). Treatment of the first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997;49:991-8.
19. Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Smith BS. Predicting the outcome of childhood epilepsy: a population based study yielding a simple scoring system. *J Pediatr* 1993;122:861-8.

20. DeSilva M, MacArdle B, McGowan M, Hughes E, Stewart J, Neville BGR, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347:709-13.
21. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:97-108.
22. Canadian study group for childhood epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy in carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:952-9.
23. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of anti-epileptic drugs: meta-analysis. *Neurology* 1994;44:601-8.
24. Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
25. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
26. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(5):579-84.
27. Isojärvi JIT, Rattya J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
28. Vainionpää LK, Rättyä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:444-50.
29. Reuber M, Goulding P. Valproate, polycystic ovary syndrome and the need for a prospective study. *Seizure* 2000;9:235-6.
30. Betts T, Dutton N, Yarrow H. Epilepsy and the ovary (cutting out the hysteria). *Seizure* 2001;10:220-8.
31. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann KF. Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 3:5-9.
32. Cloyd JC, Rummel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact in treatment of epilepsy. *Pharmacol* 2000;20:139-51.
33. Gram L, Larsson OM, Johnsen A, Schousboe A. Experimental studies of the influence of vigabatrina on the GABA system. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl 1:13-7.
34. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1807-12.
35. Dulac O, Plouin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood. 1996 Royaumont Meeting. *Epilepsy Res* 1998;30:91-106.
36. Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, Perucca E. Myoclonic status epilepticus following high-dosage lamotrigine therapy. *Brain Dev* 1999;21(6):420-4.
37. Stembom Y, Tonnby B, Hagberg B. Lamotrigine in Rett syndrome: treatment experience from a pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1998;7(1):49-52.
38. Faught E, Morris G, Jacobson M, French J, Harden C, Montouris G, et al. Adding lamotrigina to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia* 1999;40(8):1135-40.
39. Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrina. *Epilepsia* 1999;40(12):1784-94.
40. Miller NR, Johnson MA, Paul SR, Girkin CA, Perry JD, Endres M, et al. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrina: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* 1999;53(9):2082-7.
41. Johnson MA, Krauss GL, Miller NR, Medura M, Paul SR. Visual function loss from vigabatrin. Effect of stopping the drug. *Neurology* 2000;55:40-5.
42. Koul R, Chacko A, Ganesh A, Bulusu S, Al Riyami K. Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. *Arch Dis Child* 2001;85(6):469-73.
43. Chiron C, Dulac O, Beaumont D. Therapeutic trial vigabatrina in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6 Suppl 2:52-9.
44. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter FJ, Reifer R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramato in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999;52(9):1882-7.
45. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramato as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999;52(7):1338-44.
46. Sen HA, O'Halloran, Lee WB, Ky L. Topiramate-induced acute myopia and retinal striae. *Arch Ophthalmol* 2001;119:775-7.
47. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramato-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
48. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1: 91-4.
49. Glauser TA. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 1: 37-41.
50. Cross JH, Neto W, Wang S, Twyman RE, EPMN Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2001;42 Supl 2:87.
51. Privitera MD, Brodie MJ, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine, and valproate in the spectrum of newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2001;56 Supl 3:A332.
52. Bourgeois B. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000;41(8):1057-8.
53. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999;40 Supl 5:63-70.
54. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 1996;46:969-74.
55. Caleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, Lahoz CH. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001;10:424-27.

Endereço para correspondência:
 Dra. Elza Márcia Targas Yacubian
 Rua Cruz e Souza, 53 – apto. 11
 CEP 01532-040 – São Paulo, SP
 Fone/fax: (11) 3341.3067
 E-mail: yacubian@originet.com.br