

MAL EPILEPTICO REFRATÁRIO E A EMERGÊNCIA DE NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

REFRACTORY EPILEPTICAL DISEASE AND THE EMERGENCY OF NEW THERAPEUTIC STRATEGIES: A LITERATURE REVIEW

Gustavo Clistines Matias Santana¹, Danilo Cândido de Araújo Batista¹

¹Faculdade de Integração do Sertão – FIS, Serra Talhada-PE, Brasil.

Resumo

A epilepsia sendo uma doença neurológica que acomete pessoas de todas as idades, raças, classes sociais e localizações geográficas, tem por características as crises convulsivas que podem ser desencadeadas por vários mecanismos, no entanto a ideia principal é de que a epilepsia é causada por um desequilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição neuronal, o tratamento é feito por meio de medicamentos antiepilépticos. Nos últimos anos, houve um aumento na aprovação de substâncias capazes de reduzir as crises convulsivas, porém apesar da aprovação dessas novas drogas antiepilépticas, um terço dos pacientes permanecem com a doença não controlada, esses pacientes tem maiores riscos de morte prematura e de desenvolverem comorbidades. Apresentar as estratégias terapêuticas que estão em desenvolvimento capazes de reduzir as crises convulsivas e, com isso, trazer uma melhoria da qualidade de vida para o paciente epiléptico. Revisão da literatura (2016 a 2021), realizada nas bases de dados do Google acadêmico e PubMed, utilizando os seguintes descritores: Epilepsia; Tratamento Farmacológico; Droga em Investigação. Eslicarbazepina, Perampanel, Rufinamida, Lacosamida, Brivaracetam e o Canabidiol apresentaram taxas de respostas significativas para o tratamento da epilepsia refratária, outras drogas estão sob investigação, como Ganaxolone, Alopregnanolona, Selurampanel, Cenobamato, ICA-105665, Beprodone, Huperzine-A, Everolimus, Fenfluramina, Nalutozan, Pitolisant, Quinidina, Valnoctamida, Verapamil e JNJ-26489112. A descoberta de novos fármacos que apresentem novos mecanismos de ação se faz necessário para que se possa chegar ao tratamento adequado que traga resultados positivos e assim ocasionar uma melhor qualidade de vida para as pessoas acometidas pela doença.

Palavras-chave: Canabinoides. Crises Convulsivas. Epilepsia Resistente a Medicamentos.

Abstract

Epilepsy, being a neurological disease that affects people of all ages, races, social classes and geographical locations, is characterized by seizures that can be triggered by various mechanisms, however the main idea is that epilepsy is caused due to an imbalance between the mechanisms of excitation and neuronal inhibition, the treatment is carried out through antiepileptic drugs. In recent years, there has been an increase in the approval of substances capable of reducing seizures, but despite the approval of these new antiepileptic drugs, one third of patients remain with the disease uncontrolled, these patients are at greater risk of premature death and of developing comorbidities. To present therapeutic strategies that are under development capable of reducing convulsive crises and, therefore, improving the quality of life for epileptic patients. Literature review (2016 to 2021), performed in the academic Google and PubMed databases, using the following descriptors: Epilepsy; Pharmacological Treatment; Drug under investigation. Eslicarbazepine, Perampanel, Rufinamide, Lacosamide, Brivaracetam and Cannabidiol showed significant response rates for the treatment of refractory epilepsy, other drugs are under investigation, such as Ganaxolone, Alopregnanolone, Selurampanel, Cenobamate, ICA-105665, Beprodone, Huperzine-A, Everolimus, Fenfluramine, Nalutozan, Pitolisant, Quinidine, Valnoctamide, Verapamil and JNJ-26489112. The discovery of new drugs that present new mechanisms of action is necessary in order to reach the appropriate treatment that brings positive results and thus bring about a better quality of life for people affected by the disease

Keywords: Cannabinoids. Convulsive Seizures. Drug-Resistant Epilepsy.

Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica que afeta pessoas de todas as idades, raças, classes sociais e localizações geográficas. A doença é caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar convulsões e pelos transtornos neurobiológicos, cognitivos, psicológicos e sociais das recorrentes convulsões (BEGHI, 2020). A doença pode ser causada por lesões congênitas ou adquiridas no cérebro, sejam decorrentes de trauma cranioencefálico (TCE); infecções, como meningite, encefalite ou neurocisticercose; abuso de bebidas alcoólicas, drogas ilícitas e medicamentos (MATOS *et al.*, 2017).

Acredita-se que as crises convulsivas podem ser desencadeadas por vários mecanismos, porém a ideia principal é de que a epilepsia se baseia em um desequilíbrio entre os mecanismos de excitação e inibição; tal desequilíbrio pode ocorrer em nível de íons e membranas, células e sinapses ou de grandes redes neurais, levando a uma excitação excessiva de populações de neurônios pela ação do glutamato, ou a diminuição da inibição neuronal ocasionada pelo ácido aminogamabutírico (GABA) (VIANA, 2019).

Drogas anticonvulsivantes ou antiepiléticas (DAE) são as principais estratégias para tratar formas sintomáticas da epilepsia. Nos últimos 30 anos, houve um aumento na aprovação de substâncias capazes de agir na melhoria do quadro clínico e, com a inclusão destes novos fármacos, somam-se no mercado cerca de 30 drogas com indicação para tratar a epilepsia (LIU *et al.*, 2017).

Os anticonvulsivantes podem ser divididos em três gerações: a primeira geração inclui Brometo de Potássio, Fenobarbital e derivados Barbitúricos (como Fenitoína, Primidona, Trimetadiona e Etossuximida); a segunda geração é composta por Carbamazepina, Oxcarbazepina. Valproato e os Benzodiazepínicos (Diazepam, Lorazepam, Clonazepam) e; a terceira geração trouxe um novo conceito de fármacos, baseados em alvos terapêuticos, como Progabida, Vigabatrina, Levetiracetam e Tiagabina. As substâncias de terceira geração foram desenvolvidas para alcançar seletivamente o mecanismo possivelmente causador de crises epiléticas (LÖSCHER *et al.*, 2020).

Apesar do grande aumento de novas DAE aprovadas nos últimos anos, um terço dos pacientes permanecem com a doença não controlada. A epilepsia resistente a medicamentos é considerada após a utilização de duas DAE adequadas em monoterapia ou combinadas, por meio das quais não se obtêm resultados positivos. Essa resistência ao tratamento aumenta o risco de morte prematura, comorbidades físicas e psicológicas e redução da qualidade de vida. Dessa forma, ainda não há droga capaz de prevenir ou reverter significativamente a epilepsia refratária e, apenas um pequeno grupo de pessoas com essa manifestação clínica da doença alcançam o propósito da terapia (SONG *et al.*, 2018). Atualmente, várias hipóteses formuladas estão em investigação para o desenvolvimento de novos medicamentos, incluindo a hipótese do alvo, a hipótese do transportador de múltiplas drogas e a hipótese da rede (GOLYALA e KWAN, 2017).

Dentre as novas drogas, estão os Canabinoides, compostos encontrados na *Cannabis sativa* que apresentam ação antiepilética. De modo geral, suas propriedades são conhecidas na ciência ocidental há centenas de anos e os principais Canabinoides encontrados na planta são Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) e Canabidiol (CBD) (MATOS *et al.*, 2017). Em 2018, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou uma preparação farmacêutica de CBD altamente purificado, com o nome comercial de Epidiolex®, cuja indicação terapêutica foi destinada ao tratamento da síndrome de Dravet (DS) e Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS); em 2019, foi a vez da *European Medicines Agency* (EMA) conceder a aprovação do CBD com as mesmas indicações terapêutica em combinação com Clobazam (MORANO *et al.*, 2020).

Nesse contexto, tendo em vista a importância do desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da epilepsia refratária, sendo esse essencial para melhora da qualidade de vida do paciente, foi desenvolvido o presente estudo de revisão com objetivo de apresentar as estratégias terapêuticas que estão em desenvolvimento, capazes de reduzir as

crises convulsivas e, com isso, trazer uma melhoria da qualidade de vida para o paciente epilético.

Metodologia

O presente estudo é do tipo bibliográfico de revisão da literatura, descritivo e de abordagem qualitativa fundamentado, teoricamente, nas publicações referentes ao tema, dos últimos cinco anos.

A busca se deu através de artigos e periódicos com os idiomas em português, inglês e espanhol, disponibilizados de forma física e virtual. A busca eletrônica ocorreu no Google acadêmico e PubMed. A seleção dos artigos foi feita através das seguintes palavras-chaves: Epilepsia; Tratamento farmacológico; Drogas em investigação.

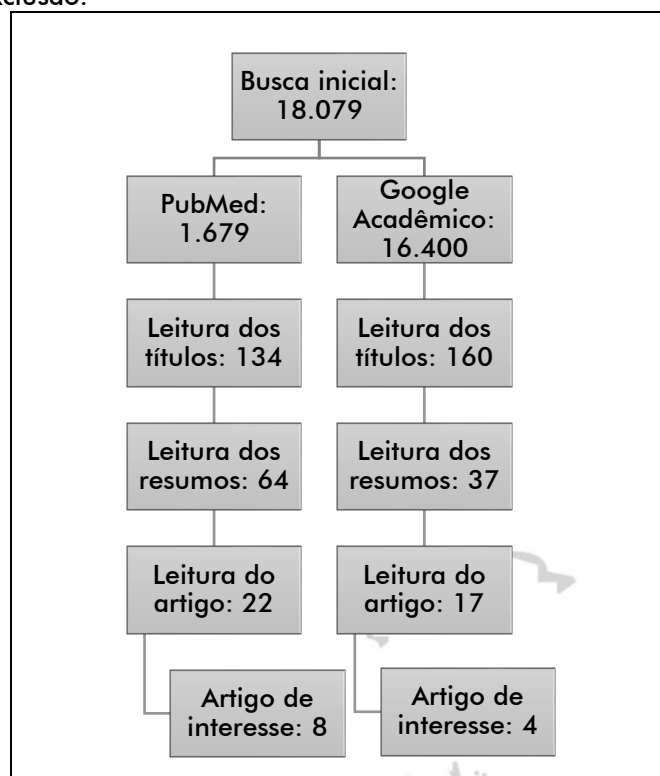
Para as referências foram utilizadas as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) no seu Projeto Normas Brasileiras (NBR) 6023:2002 (ABNT, 2010).

O estudo, portanto, se limitou à investigação bibliográfica que serve como referência ao diálogo com diversos autores a respeito do tema. Por isso, não irá conter nenhuma investigação *in loco*, nos ambientes próprios de saúde ou em quaisquer locais que viessem a configurar pesquisa de campo.

A pesquisa ocorreu durante os meses de julho a novembro de 2021. Para iniciar a pesquisa bibliográfica os trabalhos científicos foram selecionados, lidos, anotados, resumidos, comparados e expostos na forma de texto, afim de que haja entendimento e clareza dos conteúdos. Por tratar-se de uma revisão de literatura, não houve necessidade de submissão do projeto ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição.

Nas duas bases de dados utilizadas foram identificados, 18.079 artigos com uso dos descritores anteriormente mencionados. Desses artigos foram excluídos 17.785. Dos restantes, 255 foram descartados após a leitura dos títulos e resumos, a partir das 39 publicações que restaram foi elaborada a análise completa do conteúdo, sendo assim selecionados um total de 12 artigos que atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1). Para os resultados da pesquisa foram tabulados quadros.

Figura 1 – Esquema de fluxo do número de artigos filtrados, identificados e avaliados conforme os descritores e seus critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria, 2021.

Resultados e Discussão

Diante dos parâmetros estabelecidos na pesquisa, obteve-se um quantitativo de 39 publicações selecionadas para leitura, organizadas pelo assunto principal e período de inclusão, as informações estão expostas no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultado do número de artigos filtrados, identificados e avaliados conforme o assunto principal e ano de publicação

Descritor	Artigos selecionados	Ano de publicação					
		2016	2017	2018	2019	2020	2021
Epilepsia	7	0	1	2	1	1	2
Epilepsia refratária	6	0	0	1	2	2	1
Tratamento convencional	10	1	4	1	2	1	1
Novas estratégias terapêuticas	16	2	3	2	3	5	1

Fonte: Autoria própria, 2021.

Após levantamento dos artigos como informado acima, foram selecionadas 12 publicações que evidenciam o tema proposto de forma específica, versando sobre a epilepsia, epilepsia refratária, tratamento convencional e novas estratégias terapêuticas. Os artigos selecionados estão expostos de forma resumida no Quadro 2, seguindo a ordem de autor, ano, título do artigo e principal resultado.

Quadro 2 - Representação de publicações sobre o tema proposto, seguindo a ordem de autor, título e resultados.

Nº	Autor/ano	Título	Resultados
1	Golyala, Kwan, 2017	Desenvolvimento de medicamentos para epilepsia refratária: nos últimos 25 anos e além	A melhor compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes que levam à epilepsia permite o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas orientadas para o alvo.
2	Coppola et al., 2017	Novos desenvolvimentos no tratamento da epilepsia de início parcial: o papel do Brivaracetam	O Brivaracetam adjuvante provou ser eficaz na redução da frequência de convulsões em adultos de 16 a 80 anos.
3	Galiana et al., 2017	Acetato de Eslicarbazepina: uma nova melhoria em uma família de medicamentos clássicos para o tratamento de convulsões de início parcial	A Eslicarbazepina demonstrou ser eficaz no tratamento da epilepsia refratária.
4	De Liso et al., 2017	Papel atual do Perampanel na epilepsia pediátrica	O Perampanel demonstrou ser eficaz tanto nas crises parciais como nas generalizadas primárias.
5	Matos et al., 2017	O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia	O canabidiol possui amplo potencial terapêutico, o reconhecido efeito anticonvulsivo do canabidiol demonstra ser capaz de reduzir significativamente as crises convulsivas de pacientes epiléticos refratários.
6	Manford, 2017	Avanços recentes na epilepsia	O Perampanel e a Lacosamida são novos medicamentos que estão surgindo como tratamentos para convulsões tônico-clônicas na epilepsia generalizada.
7	Saraiva., 2019	Farmacorresistência antiepiléticos e novas abordagens de tratamento	A hipótese do alvo e a hipótese do transportador são as teorias que tentam explicar a epilepsia refratária, mas nenhuma teoria sozinha explica a base neurobiológica subjacente à farmacorresistência.

Nº	Autor/ano	Titulo	Resultados
8	Amengual-Gual et al., 2019	Novos medicamentos e polifarmacoterapia precoce no estado de mal epiléptico	As diretrizes atuais do mal epiléptico recomendam um tratamento rápido em etapas usando benzodiazepínicos em monoterapia como o tratamento de primeira linha, visando os receptores sinápticos GABA _A .
9	Löscher et al., 2020	Resistência a medicamentos na epilepsia: impacto clínico, mecanismos potenciais e novas opções inovadoras de tratamento	A resistência aos medicamentos muito provavelmente não é causada por um único mecanismo em todos os pacientes, mas é mais provável devido a vários mecanismos, que podem até ocorrer juntos no mesmo paciente.
10	Costa et al., 2020	Atualização em epilepsia: revisão de literatura	O conhecimento sobre o tipo de crise, a etiologia, os fatores predisponentes, as ações farmacológicas evidenciadas em cada tipo de crise, são imprescindíveis para manejo adequado da epilepsia.
11	Beghi, 2020	A Epidemiologia da Epilepsia	A prevalência e a incidência de epilepsia são ligeiramente maiores em homens e tendem a aumentar em idosos, refletindo a maior frequência de acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas e tumores.
12	Ghosh et al., 2021	Abordagens farmacológicas e terapêuticas no tratamento da epilepsia	Compreender o papel dos diferentes neurotransmissores e seu efeito na epileptogênese pode ajudar no surgimento de novas estratégias de tratamento para a epilepsia.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Beghi (2020) destaca, em seu estudo, uma revisão sistemática e metanálise de estudos de incidência, apontando que a cada 100.000 pessoas, 61,4 desenvolvem epilepsia por ano, sendo que a maior taxa de incidência é encontrada em países de baixa e média renda quando comparado a países de alta renda. Essa incidência da epilepsia também é maior em jovens e idosos e populações socioeconômicas de classe baixas e, na mesma população, em pessoas de origens étnicas distintas. É importante ressaltar que essa evidência pode ser explicada pela maior exposição dessas determinadas populações a situações de riscos como causas perinatais, infecções do sistema nervoso central e traumas cranioencefálicos.

Com relação à prevalência da epilepsia, Beghi (2020) sustenta que ela se dá de maneiras distintas entre os países e está sujeita a distribuição local de risco, elementos etiológicos e quantidade de convulsões apresentadas pelo paciente. A remissão da epilepsia ao longo da vida é maior em populações de classe baixa e média, sendo 8,75 remitentes por 1.000 pessoas, superando os 5,18 remitentes por 1.000 pessoas em países de alta renda. A prevalência também é diferente em populações específicas e demonstra ser maior em pessoas com saúde limitada, em indivíduos socialmente carentes e pessoas de certas etnias. Tanto a incidência como a prevalência da epilepsia são relativamente maiores em homens do que em mulheres.

Quando diagnosticada a epilepsia, o paciente é submetido ao tratamento medicamentoso adequado e, na maior parte dos casos, esse tratamento é eficaz. No entanto, cerca de 30 % dos pacientes não apresentam bons resultados mesmo após as utilizações de mais de um DAE em monoterapia ou em associação com outros (COSTA et al., 2020). Löscher *et al.* (2020) acrescentam que essa situação pode ser ocasionada pela escolha errada da droga ou por não adesão ao tratamento pelo paciente, na maioria das vezes motivado pelos efeitos adversos que surgem com o uso da droga. Nesses casos, a epilepsia é classificada como refratária.

Para Costa *et al.* (2020), a definição de epilepsia refratária se altera de estudo para estudo. Não havendo uma classificação única, alguns consideram como a ocorrência de uma crise por mês em um determinado período de tempo, incluindo as drogas que não foram eficazes. O conceito mais aceito sobre a epilepsia refratária define-a como sendo aquela que se manifesta quando não houver controle apropriado das crises com o uso de, no mínimo, duas ou três drogas antiepilépticas (DAE), estando na dose máxima tolerada pelo período de um ano e meio a dois anos, ou se apresentar controle das crises epiléticas com efeitos adversos graves.

Ghosh *et al.* (2021) apontam que antes de iniciar o tratamento ou alterá-lo é importante excluir a chance de diagnóstico incorreto de epilepsia refratária, pois segundo os autores, existem alguns distúrbios como enxaqueca e ataques isquêmicos transitórios, além do comportamento e estilo de vida do paciente que podem levar a resultados falso-positivos da epilepsia refratária.

A origem da resistência aos medicamentos está relacionada com o local de ação do medicamento, sob a influência de mecanismos relacionados à patologia, aos medicamentos e fatores genéticos. Estes mecanismos podem estar correlacionados ao mesmo paciente e, nesse contexto, surgem algumas teorias com objetivo de identificar as causas da refratariedade da doença.

Para melhor explicar as principais hipóteses do surgimento da resistência aos fármacos, Löscher *et al.* (2020) detalham que diante da hipótese do alvo, o distúrbio da resistência ocorre por alterações provocadas pela epilepsia, na estrutura ou funcionalidade dos alvos terapêuticos (canais iônicos dependentes de voltagem, receptores e transportadores ou enzimas metabólicas), levando à diminuição da sensibilidade às substâncias. Essa hipótese baseia-se principalmente em estudos com Carbamazepina, nos quais são observados a diminuição do efeito do medicamento em pacientes resistentes ao fármaco. No entanto, para Ghosh *et al.* (2021), a hipótese do alvo não é capaz de explicar o papel contributivo das alterações nos alvos de drogas antiepilépticas.

Outra hipótese muito debatida sugere que a penetração da DAE na barreira hematoencefálica (BHE) é dificultada pela ação de transportadores de efluxo, acarretando em resistência a várias DAE. Segundo os autores Löscher *et al.* (2020) e Ghosh *et al.* (2021), a evidência para a hipótese do transportador é fundamentada na existência de grande quantidade destes transportadores em regiões epilépticas cerebrais e sua expressão em órgãos periféricos, como intestino, fígado e rim. Com isso, há uma diminuição dos níveis plasmáticos de DAE em pacientes com epilepsia refratária, reduzindo assim a quantidade de drogas capazes de cruzar a BHE. Já a hipótese da rede neural, remonta a ideia de que alterações estruturais associadas à epilepsia, como a neurodegeneração, levam a formação de uma rede neural anormal que se caracteriza por reduzir a eficácia do tratamento (LÖSCHER *et al.*, 2020).

Sendo assim, fica claro que o índice de pessoas refratárias ao tratamento permanece relativamente alto. As hipóteses que foram mencionadas não são únicas ou exclusivas já que são vários os mecanismos de resistência que podem ocorrer em um único paciente ou a determinados grupos de pessoas com a doença.

Nos últimos anos, ocorreram aprovações de vários medicamentos antiepilépticos com o objetivo de ampliar o arsenal terapêutico contra a doença. Esses novos medicamentos são enumerados por Golyala e Kwan (2017) em ordem de aprovação: Vigabatrina (em 1989), Lamotrigina e Oxcarbazepina (em 1990), Felbamato, Gabapentina Topiramato e Tiagabina entre (1993 e 1996), Levetiracetam, Zonisamida, Estiripentol, Pregabalina, Rufinamida, Lacosamida e acetato de Eslicarbazepina (entre 2000 e 2009), e Retigabina ou Ezogabina, Perampanel e Brivaracetam (aprovados na última década).

Segundo Saraiva (2019), Brometo de potássio, Fenobarbital, Fenitoína, Primidona, Etossuximida, Diazepam, Carbamazepina, Valproato, Clonazepam e Clobazam constituem os DAE de primeira geração; Vigabatrina, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Gabapentina, Topiramato, Levetiracetam e Zonisamida são DAE de segunda geração e; Estiripentol, Pregabalina, Rufinamida, Lacosamida, Acetato de eslicarbazepina e Perampanel compõem os DAE de terceira geração.

Em relação à melhor escolha clínica para o tratamento, Coppola *et al.* (2017) definem Carbamazepina, Levetiracetam, Fenitoína e Zonisamida como DAE de primeira escolha para adultos com crises convulsivas focais; Ácido Valproico como segunda escolha; Oxcarbazepina, Lamotrigina, Fenobarbital, Topiramato e Vigabatrina foram classificadas como terceira escolha e, por último, Clonazepam e Primidona sendo quarta linha de tratamento. Em idosos, Gabapentina e Lamotrigina são primeira escolha; Carbamazepina segunda escolha; Topiramato

e Ácido Valproico foram definidos como terceira linha de tratamento, todos eles como monoterapia inicial, enquanto para crianças, adolescentes e adultos com crises focais criptogênicas Carbamazepina e Lamotrigina foram recomendadas como a terapia primária, sendo Levetiracetam, Oxcarbazepina ou Ácido Valproico terapia secundária.

Em crises refratárias, Coppola *et al.* (2017) defendem o uso de Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina e Topiramato como medicamentos de uso. Segundo os autores, estudos randomizados controlados por placebo demonstraram uma taxa de resposta ao tratamento variando entre 21 % a 45 % entre os pacientes nos quais foram administrados os DAE e 19 % para aqueles em que foram administrados placebos.

A Eslicarbazepina é um composto derivado da Carbamazepina, cujo seu mecanismo de ação é pouco elucidado. Acredita-se que ela aja sobre canais de sódio dependentes de voltagem, evitando o disparo neuronal repetitivo. Inicialmente esse composto foi desenvolvido para tratar casos de epilepsia focais como tratamento adjuvante ou em monoterapia. Galiana *et al.* (2017), em seu estudo, relataram a eficácia da Eslicarbazepina para casos de epilepsia focal refratária, em um ensaio clínico de fase II, do qual participaram 143 pacientes subdivididos em grupos. Nesse estudo, em um grupo de pacientes foi administrado Eslicarbazepina uma vez ao dia, enquanto o segundo grupo recebeu Eslicarbazepina duas vezes ao dia; já o terceiro grupo recebeu placebo. Ao fim de 12 semanas, observaram que 54 % dos pacientes que receberam o medicamento uma vez ao dia responderam ao tratamento, 41 % dos pacientes que receberam o medicamento duas vezes ao dia também tiveram redução nas convulsões; nesses dois grupos, 24 % dos pacientes não apresentaram convulsões, enquanto no grupo que recebeu placebo, somente 28 % responderam ao tratamento, sendo que apenas 9 % ficaram isentos das convulsões.

Três estudos randomizados controlados por placebo de fase III evidenciados por Galiana *et al.* (2017), foram realizados para analisar a eficácia da Eslicarbazepina em pacientes epiléticos refratários. No total, 1.053 pacientes participaram do estudo, após serem divididos por grupos e receberam Eslicarbazepina uma vez ao dia, em concentrações de 400, 800, e 1200 mg, além de placebo. Durante 12 semanas, foram monitoradas as frequências de convulsões e, após o período, o quantitativo obtido de resposta à Eslicarbazepina variou de 16,7 a 23 % para aqueles que receberam 400 mg por dia; 35 a 40 % para os que receberam 800 mg por dia; 37,1 a 45 % para os que receberam 1200 mg por dia e; 13 a 23 % para os pacientes que receberam placebo.

O mesmo autor acrescenta que todos os três estudos descobriram que a frequência das crises foi significativamente menor nos grupos que receberam 800 e 1200 mg, mas não no grupo de recebeu 400 mg. A redução média na frequência das crises foi de 35 % com uso de 800 mg por dia, 39 % com uso de 1200 mg por dia e apenas 15 % com uso do placebo (GALIANA *et al.*, 2017).

O Perampanel, antagonista seletivo dos receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) do glutamato, é uma das mais recentes DAE aprovadas para o tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, e para tônico-clônica generalizada primária. Alguns estudos recentes buscaram consolidar a eficácia do Perampanel na epilepsia focal refratária em adolescentes. Nesse sentido, De Liso *et al.* (2017) relatam em seu estudo, a redução de crises epiléticas após estudos randomizados controlados de fase III, os quais selecionaram 143 pacientes de idade entre 12 e 17 anos e que faziam uso do Perampanel entre 8 a 12 mg por dia como tratamento adjuvante a outros DAE. Entre os 143 pacientes, 98 receberam Perampanel e 45 receberam placebo e, após o período de manutenção, notou-se que 41 a 45 % dos pacientes responderam ao tratamento com uma diminuição média de 35 a 36 % da frequência das crises convulsivas.

A Rufinamida é um composto designado ao tratamento adjuvante da síndrome de Lennox-Gastaut, seu mecanismo de ação é baseado na inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem. Sendo assim, Coppola *et al.* (2017) evidenciaram em seu estudo que o composto demonstrou um aumento da eficácia em pacientes adultos com epilepsias focais e uma taxa de

resposta de 28,2 % em crianças e adolescentes acometidas por epilepsias parciais refratárias. O estudo em questão teve uma variação de 42 % a 46 % na taxa de resposta entre os pacientes tratados.

A Lacosamida também é um DAE de terceira geração, que apresenta mecanismo de ação compreendido pelo aumento da inativação lenta de canais de sódio dependentes de voltagem, fazendo com que as membranas neuronais permaneçam estabilizadas. O composto foi aprovado inicialmente como antiepiléptico adjuvante no tratamento de crises de início focal refratária em pacientes com mais de 17 anos e, posteriormente, foi aprovado para crises de início focal simples. Segundo Coppola *et al.* (2017) o composto apresentou bons resultados em 3 ensaios clínicos controlados e randomizados por placebo que envolveram 1.311 pacientes epiléticos com doses entre 200 mg a 600 mg diárias durante 26 semanas. Ao final do período, foi constatada uma maior taxa de resposta ao tratamento no grupo que recebeu o antiepiléptico em comparação com o grupo que recebeu placebo, sendo que alguns destes pacientes ficaram livres das convulsões.

Alguns estudos inferem que a Lacosamida seja mais eficaz quando utilizada como tratamento principal do que como tratamento adjuvante, no entanto a falta de estudos que comparem o composto com outros DAEs não permite o manejo exato da Lacosamida em esquemas terapêuticos de crises epiléticas de início focal.

Brivaracetam é um DAE aprovado na última década como terapia adjuvante em crises de início focal, cuja eficácia em epilepsia refratária foi avaliada no trabalho de Coppola *et al.* (2017) em 6 ensaios clínicos randomizados, sendo 2 estudos de fase II e 4 estudos da Fase III com um total de 2.393 pacientes de idades entre 16 e 80 anos acometidos por crises epiléticas refratária. O primeiro ensaio de fase II contou com 210 pacientes, e foram administradas doses de 5 mg, 20 mg ou 50 mg por dia em um período de 7 semanas, sendo a taxa de resposta de 32 % para o grupo de 5 mg, 44,2 % para o grupo de 20 mg e 55,8 % para o grupo de 50 mg. Enquanto o segundo estudo contou com 157 pacientes adultos que receberam doses de 50 mg ou 150 mg por dia, por um período total de 10 semanas, a taxa de resposta foi de 35,8 % para o grupo que recebeu dose de 50 mg, o grupo que recebeu dose de 150 mg não obteve resultado significativo comparado com o placebo.

Nos 4 estudos controlados e randomizados por placebo de fase III, um deles teve o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade do Brivaracetam e a eficácia foi tratada como objetivo secundário e por isso esse estudo não será detalhado, os outros 3 estudos envolveram a participação total de 1.567 pacientes com idade entre 16 e 70 anos acometidos por epilepsia de início focal refratária, 20 % dos pacientes fizeram uso concomitante de Levitiracetam, os estudos tiveram duração de 12 semanas, sendo administrado no primeiro estudo doses de 5 mg, 20 mg e 50 mg por dia, a taxa de respostas mais significativa evidenciadas por Coppola *et al.* (2017) foi de 32,7 % observada no grupo que recebeu a maior dose, no segundo estudo as doses utilizados foram 20 mg, 50mg e 100 mg por dia, sendo a maior taxa de resposta 36 % que também foi observada no grupo que recebeu a maior dose, já o terceiro estudo que contou com a maior parte dos pacientes, foram administrados doses 100 mg e 200 mg diárias e as taxas de respostas foram de 38,9 % e 37,8 % respectivamente.

Sendo assim, é fundamental destacar a importância do Brivaracetam em casos de epilepsia refratária, os estudos citados contribuem para firmar a eficácia deste composto, no entanto vale ressaltar que tal eficácia teve uma redução significativa em pacientes que faziam o uso concomitante com Levitiracetam.

No que tange aos novos DAE do grupo dos fitofármacos, *Cannabis sativa* é uma planta pertencente à família *Cannabaceae*, segundo Manford (2017) a planta apresenta cerca de 80 canabinoides, que são substâncias encontradas na *Cannabis*, dentre as quais destacam-se o Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), principal composto psicoativo da planta, e o Canabidiol (CBD), principal composto não psicoativo. *Cannabis* foi utilizada durante milhares de anos como planta medicinal, no entanto foi na década de 1960 que ela ganhou ainda mais importância, pois cientistas haviam isolado os principais compostos incluindo Δ^9 -THC e CBD. Posteriormente,

estudos clínicos nas décadas de 1970 e 1980 identificaram efeitos antiepiléticos destes compostos. Amengual-Gual *et al.* (2019) acrescentam que os canabinoides agem semelhante ao sistema canabinoide endógeno, que desempenha um papel na modulação da excitabilidade neuronal.

Segundo Matos *et al.* (2017), em um dos primeiros estudos clínicos realizados com o CBD, um grupo de 8 paciente com epilepsia recebeu doses de 200 mg a 300 mg de CBD por dia, durante 12 semanas. Ao final do tratamento, os resultados apontaram que 4 pacientes ficaram livres das convulsões, 3 pacientes conseguiram melhora significativa e somente um paciente não apresentou resposta ao tratamento. Já no grupo que recebeu placebo, apenas um dos pacientes obteve melhora clínica.

Outro estudo descrito no trabalho de Matos *et al.* (2017) evidenciou a eficácia do Epidiolex®, medicamento recentemente aprovado para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet. No trabalho em questão, foram envolvidas crianças e jovens acometidos por crises epiléticas refratárias. Na primeira etapa desse estudo, todos pacientes foram observados ao longo de quatro semanas, sendo administrados apenas os medicamentos que já faziam uso; na segunda etapa, passaram a receber o CBD em associação com os medicamentos já utilizados, em doses diárias de 5 mg a 20 mg por quilo, durante pelo menos 12 semanas. Uma análise parcial feita com 27 pacientes que completaram ao menos essas 12 semanas de tratamento, relacionou os resultados obtidos nas duas etapas e observou que a redução média alcançada foi de 44 %, sendo que em 70 % dos casos, a redução foi de 41 %. 15 % dos pacientes ficaram livres das crises. Já nos pacientes acometidos pela síndrome de Dravet, a redução média das crises foi de 52 %.

De acordo com Golyala e Kwan (2017) algumas drogas estão sob investigação, é o caso da Ganaxolona, Alopregnenolona, Selurampanel, Cenobamato e ICA-105665, que apresentam mecanismo de ação semelhante aos DAE disponíveis no mercado. Beprodona e Huperzine-A trazem novos mecanismo de ação. Everolimus, Fenfluramina, Nalutozan, Pitolisant, Quinidina, Valnoctamida e Verapamil são drogas que, inicialmente, foram conduzidas para o tratamento de outras doenças e JNJ-26489112 e Canabidiol que são compostos cujos mecanismos de ação ainda são pouco elucidados.

Conclusão

Através deste estudo bibliográfico, concluiu-se que uma parcela das pessoas com epilepsia refratária não consegue reduzir o número de convulsões diárias com os DAEs disponíveis no mercado, sabendo que a epilepsia refratária está associada a um aumento da morbidade e da mortalidade bem como graves consequências psicossociais, problemas cognitivos e redução da qualidade de vida, sendo indispensável o surgimento de novas drogas para essa enfermidade.

As hipóteses que buscam esclarecer o surgimento da resistência aos medicamentos, possuem as suas limitações, embora cada uma tenha sua aplicação voltada para um determinado subgrupo de doentes com epilepsia refratária, existindo casos em que uma hipótese se sobrepõe à outra, sendo possível a correlação de duas teorias simultaneamente. Por esse motivo, é fundamental aprofundar os estudos sobre tais hipóteses, pois um mecanismo pode ser predominante para alguns DAE, mas não para outros.

Os estudos avaliados que envolveram Eslicarbazepina, Perampanel, Rufinamida, Lacosamida, Brivaracetam e Canabidiol, apresentaram boa eficácia para o tratamento da epilepsia refratária e já são realidade na busca por novas terapias farmacológicas. Cenobamato e Fenfluramina receberam aprovação para o controle de crises parciais e síndrome de Dravet (SD) respectivamente, e dessa forma contribuindo para o aumento do arsenal terapêutico. Outros compostos citados no trabalho permanecem sob investigação.

Os DAE existentes atualmente no mercado, principalmente os mais antigos, apresentam alguns efeitos adversos que são prejudiciais à adesão do tratamento, além de em alguns casos, não contribuir para a redução das crises epiléticas. Desta forma, os fármacos que foram

desenvolvidos mais recentemente possuem capacidade de proporcionar uma melhoria em nível de segurança, tolerabilidade e farmacocinética. No entanto, a descoberta de fármacos que apresentem novos mecanismos de ação se faz necessário para que se possa chegar ao tratamento adequado que traga resultados positivos e assim ocasionar uma melhor qualidade de vida para as pessoas acometidas pela doença.

Referências

AMENGUAL-GUAL, M.; FERNÁNDEZ, I. S.; WAINWRIGHT, M, S. New drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. **Seizure: European journal of epilepsy**, v. 68, p. 79-88, 2019. DOI: [10.1016/j.seizure.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.004). Disponível em: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(18\)30448-5](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(18)30448-5). Acesso em: 25 out. 2021.

BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**. v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020. DOI: 10.1159/000503831. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000503831>. Acesso em: 25 out. 2021.

COPPOLA, G. et al. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 643-657, 2017. DOI:10.2147/DDDT.S103468.

COSTA, L. L. de O.; BRANDÃO, E. C.; MARINHO SEGUNDO, L. M. de B. Atualização em epilepsia: revisão de literatura. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 2, p. 170-181, 2020. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v99i2p170-181. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/157412>. Acesso em: 21 out. 2021.

DE LISO, P. et al. Current role of perampanel in pediatric epilepsy. **Italian journal of pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 51, 2017, DOI: 10.1186 / s13052-017-0368-6

GALIANA, G. L.; GAUTHIER, A. C.; MATTSON, R. H. Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures. **Drugs in research and development**, v. 17, p. 329-339, 2017. DOI: [10.1007/s40268-017-0197-5](https://doi.org/10.1007/s40268-017-0197-5). Disponível em: <https://rdcu.be/cAnJk>. Acesso em: 28 out. 2021.

GHOSH, S. et al. Pharmacological and Therapeutic Approaches in the Treatment of Epilepsy. **Biomedicines**, v. 9, n. 5, p. 470, 2021. DOI: 10.3390/biomedicines9050470.

GOLYALA A, KWAN P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. **Seizure**, v. 44, p. 147-156, 2017. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.022.

LIU, G.; SLATER, N.; PERKINS A. Epilepsy: Treatment Options. **American Family Physician**, v. 96, n. 2, p. 87-96, 2017. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2017/0715/p87.html>. Acesso em: 25 out, 2021.

LÖSCHER, W. et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. **Revista Pharmacol**, v. 72, n. 3, p. 606-638, 2020. DOI: 10.1124/pr.120.019539. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>. Acesso em: 22 out. 2021

MANFORD, M. Recent advances in epilepsy. **Journal of neurology**, v. 264, n. 8, p. 1811-1824, 2017. DOI: 10.1007/s00415-017-8394-2

MATOS, R. L. A. et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. DOI: 10.21577/1984-6835.2017.0049. Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v9n2a24.pdf>. Acesso em: 25 out, 2021.

MORANO, A. et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 16, p. 381-396, 2020. DOI: 10.2147/NDT.S203782.

SARAIVA, H. D. de S. Farmacorresistência a antiepiléticos e novas abordagens de tratamento. 2019. Tese de Doutorado.

SONG, L. et al. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 5, n. 5, 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD012253. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494417/>. Acesso em: 25 out, 2021.

VIANA, E. M. Fatores neurotróficos na epilepsia de lobo temporal. 2019.

Recebido: 14/02/2023

Aprovado: 17/03/2023