

DROGAS INTRODUZIDAS NO TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS NAS ÚLTIMAS DUAS DÉCADAS

Lucindo José Quintans Júnior¹
Liana Clébia S. L. Morais²

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico freqüente que chega a afetar 0,5 – 1% da população. Diversas drogas têm sido propostas para o tratamento das epilepsias e são denominadas de drogas antiepilépticas (DAEs). Apesar do avanço das DAEs atuais, uma proporção considerável de pacientes (20 –30%) continua sem um controle adequado das crises convulsivas devido aos importantes efeitos colaterais ou a falta de especificidade dessas drogas para alguns tipos de epilepsia. Neste sentido, o presente trabalho faz uma revisão das propriedades farmacológicas, mecanismo de ação, efeitos adversos e perspectivas das novas DAEs.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia; convulsões; novas drogas antiepilépticas; perspectivas.

ABSTRACT

Current epidemiological studies show a prevalence rate for active epilepsy in 0,5-1% of the population. Several drugs have been used in blocked seizures: antiepileptic drugs (AEDs). However, the advances of AEDs in the last two decades, including the introduction of others AEDs, a number of limitations of AEDs therapy continue to exist. In this paper, we review their pharmacological properties, mechanism of action, adverse effect and perspective of new AEDs.

Key words: Epilepsy; seizures; new antiepileptic drug; perspective.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando cerca de 0,5 – 1% da população mundial (HACHINSKI, 1998). As epilepsias caracterizam-se por alterações crônicas, recorrentes e paroxísticas na função neuronal, decorrentes de anormalidade na atividade elétrica cerebral. A disfunção neurológica na fase aguda é chamada de crise epiléptica, a qual pode se manifestar através de distúrbios motores (convulsão) ou através de alterações sensitivas, emocionais ou cognitivas (GILMAN *et al*, 1996).

¹ Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba.

² Professora de Farmacologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)

As convulsões são manifestações clínicas que expressam uma atividade anormal e hipersincrônica do sistema nervoso central (SNC). As manifestações da convulsão refletem a função da área envolvida e muitas formas de epilepsia podem incluir distúrbios da cognição ou consciência, movimentos involuntários, automatismos de comportamento ou manifestações autonômicas, sensoriais ou psíquicas. Uma única convulsão generalizada pode ocorrer num indivíduo normal, em reação ao estresse fisiológico, privação do sono, efeito do álcool, drogas ou traumatismo cranioencefálico. As convulsões parciais ocorrem em apenas parte do córtex cerebral, enquanto que as convulsões generalizadas são bilaterais, desde seu início, devido à atuação de circuitos sincronizadores normais do tronco cefálico e do diencéfalo. As convulsões terminam devido a uma exaustão neuronal e atuação de mecanismos auto-inibitórios, que são auto-ativados. Isto leva a uma depressão pós-ictal característica, que pode ser traduzida por supressão difusa do EEG e períodos de confusão mental e fadiga, por minutos ou horas (CAMPOS, 1999).

Várias hipóteses se propõem a explicar a causa da epilepsia idiopática ou primária, incluindo alterações em vários sistemas de neurotransmissores, como nos da glicina, glutamato e GABA (OLIVEIRA et al., 2001). Mais recentemente, outros mediadores, como o óxido nítrico, têm sido implicados na fisiopatogênese da epilepsia (DEL BEL et al., 1997). Sabe-se da importância do receptor pós-sináptico de glutamato do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato), que produz sobre focos epiléticos alterações paroxísticas despolarizantes, capazes de produzir descargas epiléticas (KUPFERBERG, 1992; FRANÇA, 1998).

Estudos *in vitro* em modelos de convulsão com cortes cerebrais isolados, nos quais muitas ligações sinápticas estão preservadas, têm contribuído na investigação da participação de vários íons nestes processos, tais como K^+ , Na^+ e Ca^{+2} . A hiperexcitabilidade neuronal é um fenômeno complexo atribuído a funções de canais iônicos e que pode induzir a quadros convulsivos. Na verdade, drogas que inibem ou bloqueiam a hiperexcitabilidade neuronal tem um potencial efeito anticonvulsivante. Outros estudos confirmam a importância da função sináptica no início de uma convulsão, demonstrando que reduções sutis da sinapse inibitória podem determinar atividade epileptiforme. Sabe-se que alterações nas propriedades intrínsecas de neurônio, como os canais iônicos regulados por voltagem, incluindo aqueles controlados pelos íons K^+ , Na^+ e Ca^{+2} são importantes na epileptogênese (GILMAN et al., 1996). A adenosina que exerce

uma potente modulação na atividade sináptica tanto no SNC como Periférico. Algumas drogas antiepiléticas (DAE`s) atuam no receptor A₁ da adenosina inibindo a ação da adenilil ciclase e ativando canais de K⁺ (DUPERE et al., 1999).

Um dado importante é que as DAEs tradicionais, apesar de agirem com certa seletividade no SNC, ainda apresentam alguns efeitos colaterais e chegam a ser ineficientes em cerca de 20-30 % dos pacientes (ALBUQUERQUE et al., 1990). Além disso, um expressivo número de pacientes epiléticos sofre mais danos em decorrência do tratamento que da própria condição epilética (TREVISOL-BITTENCOURT; SANDER, 1989).

Nas duas últimas décadas foram introduzidas novas opções para o tratamento da epilepsia, incluindo novas DAEs, melhores formulações das já existentes e os estimuladores do nervo vago (ENVs).

O presente trabalho faz uma revisão sobre as propriedades farmacológicas, dosagens, mecanismos de ação, reações adversas dessas novas DAEs e mostra algumas perspectivas farmacológicas para o tratamento das epilepsias nos próximos anos.

AS NOVAS DAE`s

A tabela abaixo mostra propriedades farmacológicas importantes das novas DAEs, tais como, possível mecanismo de ação, o espectro de atividade, a farmacocinética e os perfis de efeitos adversos.

Tabela – Parâmetros Posológicos (adultos), Farmacocinéticos e Efeitos Adversos das Novas Drogas Antiepiléticas *

| Droga | Dose Inicial | Escalonamento da Dosagem | Meia-Vida | Efeitos Adversos e Reações idiossincrásicas |
|--------------|---------------------|---|------------------|---|
| Felbamato | 600mg/dia | 600mg/dia até 2000 mg/dia | 5-20h | Visão dupla, tintura, náuseas, dor de cabeça, exantema e leucopenia |
| Gabapentina | 300mg/dia | 300mg/dia até 900-4.800mg/dia | 5-7h | Sedação leve, náuseas, efeitos no comportamento, distúrbios de movimento, ganho de peso |
| Lamotrigina | 25mg/dia | 25-50mg a cada duas semanas até 200-500mg/dia | 20h | Rash, diplopia, sedação, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica |
| Mais DAE-IE | 50mg/dia | 50mg a cada duas semanas até 300-700mg/dia | 12h | |
| Mais VPA | 25mg em dias | 25mg a cada duas semanas até 100-200mg/dia | 50-60h | |

| | | alternados | | |
|----------------|-------------------------|---|--------|--|
| Oxycarbazepina | 600mg/dia | 600mg/dia até 3000mg/dia | 8-10h | Sonolência, fadiga, cefaléia, tontura, ataxia e vômito |
| Topiramato | 25mg/dia | 25-50mg a cada duas semanas até 200-400mg/dia | 16-30h | Alterações do pensamento, dificuldade de encontrar as palavras, perda de peso, parestesias, nefrolitíase |
| Tiagabina | 4mg/dia | 4-8mg a cada semana até 32-56 mg/dia | 5-13h | nervosismo, tonteiras, perda de peso |
| Vigabatrina | 500mg duas vezes ao dia | 500mg a cada semana até 2.000-4.000mg/dia | NA | Sedação, náuseas, ganho de peso, depressão, psicose, diminuição do campo visual |

* DAE-IE indica droga antiepiléptica indutora de enzimas; VPA, valproato; e NA, não aplicável para frequência de administração.

Felbamato ⇒ O felbamato parece atuar inibindo os canais de Na⁺ sensíveis a voltagem produzindo uma redução na condutância e, ainda, bloqueando os canais de Ca⁺² do tipo T (KWAN *et al.*, 2001). É indicado para pacientes com epilepsia grave; refratários a outros tratamentos devido a reações como anemia aplástica e insuficiência hepática (HERMAN; PEDLEY, 1999).

Gabapentina ⇒ Apresenta um mecanismo específico de ação que pode envolver aminoácidos para as células e aumentar a liberação não sináptica de GABA, provavelmente seu alvo molecular seja a GABAtransaminase. Seus efeitos adversos mais comuns são leves e com frequência transitórios. Ocasionalmente, ocorrem efeitos comportamentais e movimentos involuntários, especialmente em crianças com encefalopatas estáticas (SHORVON; STEFAN, 1997).

Lamotrogina ⇒ O seu mecanismo de ação envolve o bloqueio de canais de Na⁺ dependentes de voltagem (DUPERE *et al.*, 1999). Há o bloqueio indireto da liberação do glutamato. Apresenta um amplo espectro de atividade e um perfil favorável aos efeitos adversos (HERMAN & PEDLEY, 1999). Entretanto, ainda apresenta discinesia, diplopia, fadiga, ataxia e *rashes* (BRITTON; SO, 1995).

Oxycarbazepina ⇒ O seu potencial antiepilético parece ser dependente do bloqueio de canais de Na⁺ sensíveis à voltagem, contudo, a inibição de canais de Ca⁺, do tipo T, tem sido descrita por alguns autores (DECKERS *et al.*, 2003). Tem indicação terapêutica nas crises tônico-clônicas e nas crises parciais (GONZÁLEZ *et al.*, 1996). A oxycarbazepina, além de um amplo espectro, tem baixa toxicidade hepática e é pouco propensa à interação com outras drogas (BEYDOUN *et al.*, 2000).

Topiramato ⇒ O mecanismo de ação mais aceito é o de potencialização da transmissão GABAérgica (GABA_A) e a inativação de canais de Na⁺ sensíveis à voltagem.

A participação do sistema glutamatérgico como possível alvo do topiramato também tem sido descrito (KWAN *et al.*, 2001). Os efeitos adversos mais comuns são a perda de peso e disfunções cognitivas (BRITTON; SO, 1995).

Tiagabina ⇒ O seu mecanismo de ação envolve a inibição do transportador de GABA (GAT-1), deste modo reduzindo a recaptação do GABA nos neurônios, potencializando a inibição neuronal (MACDONALD *et al.*, 1997). Apresenta efeitos adversos cognitivos leves relacionados à dose, e ainda pode apresentar discinesia, sonolência, astenia e tremores (HERMAN; PEDLEY, 1999).

Vigabatrina ⇒ Possui uma estrutura química análoga ao de GABA e atua modulando as sinapses GABAérgicas aumentando significativamente os níveis de GABA. No tratamento com vigabatrina, os pacientes, comumente, apresentam sedação, fadiga, ataxia e confusão mental. *Rashes* são comuns. Agitação pode ocorrer em crianças, contudo, em doses elevadas (BRITTON; SO, 1995).

Estimulador do Nervo Vago (ENVs)

O ENV é uma nova alternativa não farmacológica ao tratamento tradicional com DAEs. Em julho de 1997, o FDA aprovou o Sistema de Prótese Neurocibernética para o tratamento parcial refratária em adultos. O gerador é implantado na parte superior esquerda do tórax, e um eletrodo do estimulador é acoplado ao nervo vago esquerdo da bainha da carótida (HERMAN; PEDLEY, 1999). Não se conhece o mecanismo pelo qual o ENV exerce seus efeitos, mas sabe-se que inibe convulsões no tronco cerebral, no córtex cerebral e em ambos os locais (SCHACHTER; SAPER, 1998). Os efeitos adversos do ENV incluem irritação local, rouquidão, tosse, dificuldade de deglutição e incidência de 2-3% de infecções no sítio de implantação (HERMAN; PEDLEY, 1999).

Perspectivas no Desenvolvimento de Novas DAEs

A pesquisa de novas DAEs tem se concentrado na busca de fármacos mais eficazes em bloquear as convulsões, com amplos espectros e baixa toxicidade (LÖSCHER; SCHMIDT, 2002). Drogas que atenuam a neurotransmissão excitatória, tais como bloqueadores dos receptores glutamatérgicos, têm sido propostos (KWAN *et al.*, 2001). Entretanto, nenhuma droga existente atualmente no mercado tem promovido uma “cura”

para a epilepsia, apenas atenuam os sintomas promovidos pela condição epiléptica. Desta forma, novos conceitos e direcionamentos têm sido buscados pelos pesquisadores no desenvolvimento de novas DAEs.

Produtos naturais de origem vegetal são uma fonte promissora para obtenção de substâncias com atividade farmacológica relacionada ao SNC (ALMEIDA *et al.*, 1999; QUINTANS-JÚNIOR *et al.*, 2002), principalmente pela diversidade e complexidade dos metabólitos secundários existentes. Estudos com flavonóides, alcalóides e outros metabólitos têm mostrado atividade farmacológica para várias patologias neurológicas, entre elas a epilepsia.

CONCLUSÕES

As novas DAEs são efetivas e bem toleradas, com eficácia semelhante e perfis de efeitos adversos superiores, quando comparadas às DAEs tradicionais. Por outro lado, apesar das limitações e dos efeitos adversos apresentados, as novas DAEs e a ENV representam avanços importantes no tratamento dos pacientes epilépticos, mas a procura por novas substâncias mais eficazes e menos tóxicas é um dos novos horizontes na busca por uma DAE ideal.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M.; LAUDA, E. E.; PINTO, T. H. B.; CAMPOS, C. J. R. - Epilepsias de difícil tratamento. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, p. 225-9, 1990.

ALMEIDA, R.N. et al. Metodologia para avaliação de plantas com atividade no sistema nervoso central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmácia**, Brasil, 80 (3/4): 72-76, 1999.

BEYDOUN, A. et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. **Neurology**, USA. 54 (2): 2245-2250, 2000.

BRITTON, J.W.; SO, E.L. New antiepileptic drugs: prospects for the future. **J. Epilepsy**, USA. 8(4): 267-281, 1995.

CAMPOS, C. J. R.. Classificação clínica e diagnóstico das epilepsias. In: **Atualização Terapêutica**: manual prático de diagnóstico e tratamento. 19. ed. São Paulo: Artes Médicas, 1999.

DECKERS, C.L.P. et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. **Epilepsy Research**, USA. 53:1-17, 2003

DEL-BEL, E.A. et al. Anticonvulsant and proconvulsant roles of nitric oxide in experimental epilepsy models. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Brasil. 30: 971-979, 1997.

DUPERE, J.R.B. et al. The anticonvulsant BW534U87 depress epileptiform activity in rat hippocampal slices by an adenosine-dependent mechanism and through inhibition of voltage-gated Na⁺ channels. **British Journal of Pharmacology**, Reino Unido. 128: 1011-1020, 1999.

FRANÇA, G. V. Epilepsias. In: **Medicina Legal**. 5. ed. São Paulo: Guanabara-Koogan, 1998. p 351-3.

GARCIA CAIASCO, N. Anticonvulsant and proconvulsant roles oxide in experimental epilepsy models. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Brasil. 30: 971,1997.

GILMAN, A. G. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. México: McGraw-Hill, 1996.

GONZÁLEZ, M.L. et al. Nuevos fármacos contra la epilepsia. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, México. 34 (1): 75-79, 1996.

HACHINSKI,V. New antiepileptic drugs – the cost of innovation. **Arch Neurol** (550): 1142,1998.

HERMAN, S.T.; PEDLEY, T.A. Novas opções para o tratamento da Epilepsia, **JAMABrasil**, Janeiro/Fevereiro, Brasil. 3 (1), 1999.

KUPFERBERG, H. J. **Strategies for identifying and development new anticonvulsant drugs**. Pharmaceutisch Weekblad Scientifiz edition 14 (3A) 132-8, 1992.

KWAN, P.; SILLS, G.L.; BRODIE, J.M. The mechanism of action of commonly used antiepileptic drugs. **Pharmacol.Ther**, USA. 90:21-34, 2001.

LÖSCHER, W; SCHMIDT, D. New horizons in the development of antiepileptic drug. **Epilepsy Research**, USA. 50:3-16, 2002.

MACDONALD, R.L.; GREENFIELD, L.J.Jr. – Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr. Opin Neurol.*, USA. 10:121-128, 1997

OLIVEIRA, F.A. et al. Anticonvulsant properties of N-salicyloyltryptamine in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. Reino Unido. 68: 1- 4, 2001.

QUINTANS-JÚNIOR, L.J. Avaliação da Atividade Anticonvulsivante de Plantas do Nordeste Brasileiro. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Argentina. 21 (3), 2002.

SCHACHTER, S.C.; SAPER, C.B. Vagus nerve stimulation. **Epilepsia**, USA. 39:677-686, 1998.

SHORVON, S; STEFAN, H. – Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. **Epilepsia**, USA. 38(1): S45-S51, 1997.

TREVISO-BITTENCOURT, P.C.; SANDER, J.W.A.S. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Brasil. 18(3): 147-154, 1989.