

# Epilepsias – Tratamentos Alternativos

Sueli Rizzutti\*

Alzira Nobuko Nishiyama\*\*

Mauro Muszkat\*\*\*

Carlos José Reis de Campos\*\*\*\*

## RESUMO

Este é um artigo de revisão no qual os autores fazem uma abordagem geral dos principais tratamentos alternativos atualmente utilizados para as epilepsias, dentre eles: acetazolamida, brometos, alopurinol, piracetam, leviracetam, imunoglobulina, dieta cetogênica e corticosteróides.

## UNITERMOS

Epilepsia, drogas antiepilépticas, tratamento alternativo em epilepsia.

O principal objetivo do tratamento medicamentoso da epilepsia é o controle total das crises epiléticas, com o uso de drogas potencialmente efetivas, sem efeitos indesejáveis ou com efeitos adversos que não interfiram na qualidade de vida do paciente.

Embora o tratamento medicamentoso com drogas antiepilépticas resulte em bom controle das crises em aproximadamente 70% dos pacientes com epilepsia, ainda 20% a 30% deles têm crises epiléticas não-controladas pelas drogas antiepilépticas disponíveis. A frequência de crises nesses pacientes com crises epiléticas de difícil controle medicamentoso pode ser diminuída pela medicação, mas não completamente controlada. A cirurgia de epilepsia é uma das alternativas quando há insucesso no tratamento com drogas antiepilépticas habituais, como também quando se utilizam novas drogas. Porém, há um outro grupo de drogas e até mesmo uma dieta especial, que podem ser utilizados como alternativa de abordagem para pacientes considerados de difícil controle medicamentoso. Tais medidas são consideradas como tratamento coadjuvante e, excetuando-se a corticoterapia para a síndrome de West, ainda não há estudos prospectivos controlados duplo-cegos que confirmem sua eficácia.

Faremos uma abordagem geral dos principais tratamentos alternativos.

## ACETAZOLAMIDA (AZM)

A acetazolamida, introduzida como droga antiepiléptica em 1952, tem como mecanismo de ação a inibição da anidrase carbônica, enzima que catalisa a reação de hidratação do  $\text{CO}_2$ , de importância fundamental na formação de ácido carbônico e fase intermediária na secreção de íons hidrogênio e transporte de bicarbonato, levando a um acúmulo de dióxido de carbono.

A droga é amplamente absorvida no duodeno e porção do jejuno proximal. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos dentro de duas horas após a administração oral. Liga-se em 90% a proteínas plasmáticas. A alta

\* Médica Neurologista. Pós-graduanda da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

\*\* Médica Neurologista.

\*\*\* Médico Neurologista, Doutor em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

\*\*\*\* Prof. Adjunto e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Epilepsias (SITE) da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

concentração da acetazolamida encontra-se em tecidos com alto teor de anidrase carbônica (glia e eritrócitos), refletindo intensa afinidade da AZM por essa enzima. No interior do cérebro, as células gliais são as principais células que contêm a anidrase carbônica e a AZM encontra-se no seu interior. Na célula, a AZM distribui-se no citoplasma e na mitocôndria e sua meia-vida é de 4 horas a 10 horas.

A interação da AZM com outras drogas é rara. Como a AZM não é metabolizada pelo fígado, sua concentração plasmática não pode ser afetada por drogas que induzem ou inibem enzimas metabólicas hepáticas.

A dose usual é de 250 mg em duas ou três vezes por dia podendo chegar até 1 g.

A AZM tem-se mostrado efetiva no controle de vários tipos de crises, como em crises parciais, mioclonias, ausência, e crises generalizadas tônico-clônicas que não são controladas por outras drogas antiepilépticas<sup>1</sup>. Resor & Resor<sup>2</sup> avaliaram 84 pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, dos quais 51 pacientes fizeram uso de AZM devido a efeitos colaterais induzidos pelo ácido valpróico, e observaram controle de 45% de crises generalizadas tônico-clônicas e menor efeito sobre crises mioclônicas. Oles<sup>3</sup> *et al.* (1989) avaliaram 48 pacientes com epilepsia parcial e observaram que 44% tiveram diminuição da frequência das crises de 50%, quando a AZM foi associada à carbamazepina.

Os efeitos colaterais mais encontrados são letargia, parestesias, anorexia, cefaléia, náuseas, acidose metabólica, diarreia, distúrbios visuais e podendo ser facilitada a formação de cálculo renal.

## **BROMETOS**

Os brometos foram introduzidos na medicina em meados do século passado, primeiramente como sedativos e hipnóticos e a seguir como droga antiepiléptica. Foi a primeira substância efetiva usada no tratamento de epilepsia. Charles Locock, em 1857, foi o primeiro a preconizar os brometos para diminuir as “sensações sexuais” em mulheres não-epilépticas e estendeu suas observações para a “epilepsia histérica” (provavelmente epilepsia com crises exacerbadas no período menstrual) com excelentes resultados. Com o advento de outras drogas antiepilépticas, tais como o fenobarbital (1912) e a fenitoína (1932), os brometos foram substituídos, sendo progressivamente reduzida sua indicação.

Atualmente os brometos têm recebido maior atenção por parte da literatura especializada<sup>4,5,6</sup>. Os mais empregados são o brometo de sódio, o brometo de cálcio e o brometo de amônia. O brometo de sódio é o mais

utilizado por ser o menos irritante da mucosa gástrica. Em geral são usados oralmente, às vezes associados a corretivos para mascarar o sabor desagradável. Devem ser administrados após as refeições, devido a sua ação irritante sobre a mucosa gástrica. Os brometos são reabsorvidos completamente pelo trato gastrointestinal e são distribuídos de maneira muito semelhante à dos cloretos. Os brometos substituem o cloreto no fluido extracelular e o equivalente do cloreto é excretado. No meio intracelular, o brometo encontra-se nas células vermelhas sanguíneas. A taxa de distribuição para o líquido cefalorraquiano, trato gastrointestinal e músculo é baixa. O brometo é excretado pelos rins sem biotransformação, e apesar de se afirmar que a excreção dos brometos é um pouco mais lenta que a dos cloretos, por serem mais propensos à reabsorção tubular, do ponto de vista prático, eliminam-se mais ou menos na mesma proporção. No túbulo distal há uma reabsorção competitiva entre cloreto e brometo. Os brometos têm uma meia-vida de 12 dias.

De fato a restrição de cloretos na alimentação facilita a obtenção de maior teor sérico de brometos, em função de uma determinada dose, ao passo que o aumento da quantidade de cloreto de sódio na alimentação acelera a eliminação renal de brometos.

O brometos não se ligam a proteínas plasmáticas e não há evidências de inibição ou indução de enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo de outras drogas antiepilépticas. Entretanto, os brometos podem aumentar o efeito de sedação produzido por outras drogas antiepilépticas.

Os mecanismos de ação são desconhecidos. Woodbury e Pippenger sugerem que os brometos atravessam a membrana celular mais rápido que o cloreto, causando uma hiperpolarização e facilitando a ação de neurotransmissores inibitórios<sup>7</sup>.

Há muitas indicações para a terapia com brometos, dentre elas a epilepsia com crises generalizadas tônico-clônicas de difícil controle em adultos e crianças<sup>8</sup>. Os brometos são menos efetivos em epilepsia parcial e podem piorar crises de ausência, mioclonias, tônicas e atônicas. Dreifuss e Bertram<sup>9</sup> utilizaram os brometos em seis pacientes (dois com crises convulsivas generalizadas, dois com crises parciais complexas e dois com crises de ausência), observando ótimo controle nas convulsões generalizadas, menor controle sobre as crises parciais complexas e falta de efeito sobre as crises de ausência. Woody<sup>10</sup> utilizou brometos como terapia coadjuvante em 11 crianças com epilepsia de difícil controle (um caso de epilepsia fotosensível, um de afasia epiléptica adquirida, três de síndrome de Lennox-Gastaut e seis de epilepsia parcial sintomática) e

observou controle total das crises em dois pacientes e melhora importante em quatro; observou também que a terapia de brometos associada ao ácido valpróico foi muito efetiva nesses casos. Oguni *et al.*<sup>4</sup> estudaram a eficácia dos brometos (brometo de potássio) como terapia coadjuvante em 11 pacientes com epilepsia mioclônica grave e em outros 11 pacientes com uma variante de epilepsia mioclônica grave, com doses que variaram de 30 a 100 mg/kg (média de 58 mg/kg); 36% dos pacientes com crises generalizadas tônico-clônicas tiveram redução das crises de aproximadamente 75% e em 41% dos pacientes redução de 50% a 75%.

A dose usual em crianças até 6 anos de idade é de 300 mg duas vezes ao dia até 600 mg três vezes ao dia; acima de 6 anos de idade, a dose é de 300 mg a 1 g três vezes ao dia. A concentração sérica tolerada é de 75 a 125 mg/100 mL. Os efeitos colaterais dos brometos podem ser divididos naqueles que afetam o trato gastrointestinal, a pele e o sistema nervoso central. Os efeitos sobre o trato gastrointestinal incluem anorexia, constipação e perda de peso. Recentemente, tem sido descrita pancreatite como efeito colateral da terapia com brometo de sódio. As três principais manifestações dermatológicas são: exantema, erupção acneiforme e bromoderma tuberoso. O bromoderma tuberoso é uma erupção acneiforme envolvendo face e região superior do tronco, é dose-dependente e em muitos casos é totalmente reversível, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Os efeitos sobre o sistema nervoso central observados incluem a sedação, mioclônias de ação, sinais cerebelares como ataxia e disartria, diminuição da libido, disfagia, sonolência, tremores e alucinação.

A administração excessiva de brometos pode causar quadros psicomotores confundíveis com os próprios automatismos de crises epiléticas, o que muitas vezes pode levar o médico a tratar erroneamente o “bromidismo” com o próprio brometo. O bromidismo crônico caracteriza-se por confusão, irritabilidade, cefaléia, anorexia, labilidade emocional, fadiga, perda de memória, insônia, desorientação e depressão. Podem ocorrer também midríase, distúrbios da marcha, fraqueza, tremor e hiper-reflexia<sup>6</sup>. O tratamento envolve a eliminação do brometo, utilizando-se cloreto de sódio, hidratação e diuréticos.

## **ALOPURINOL**

O alopurinol foi introduzido inicialmente por Coleman *et al.*<sup>11</sup> para o tratamento de epilepsia em pacientes que, além da epilepsia, apresentavam hiperuricemia. Posteriormente, De Marco e Zagnoni<sup>12</sup> sugeriram que a droga poderia ser utilizada em casos sem uricemia.

O alopurinol inibe a complexa atividade da enzima xantina-oxidase, responsável pela conversão da hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico, com conseqüente redução do ácido úrico no sangue e na urina. Inibe também o triptofano 2-3 desoxigenase o que causa redução do ácido quinolínico que é um análogo do glutamato.

A concentração plasmática de muitas drogas antiepiléticas não é afetada pela administração do alopurinol. Contudo, Mikati *et al.*<sup>13</sup> relatam a elevação dos níveis de carbamazepina induzida pelo alopurinol. O alopurinol é utilizado como coadjuvante no tratamento de epilepsia com doses de até 15 mg/kg/dia dividida em três tomadas.

Há descrições de respostas favoráveis no controle de crises parciais, com ou sem generalização subsequente, em crises generalizadas tônico-clônicas e até mesmo na síndrome de Lennox-Gastaut<sup>14,15,16,17</sup>.

So e Ptacek<sup>14</sup> utilizaram alopurinol como medicação coadjuvante em 13 pacientes com epilepsia de difícil controle (9 com crises generalizadas tônico-clônicas, 4 com crises atônicas, 3 com mioclônicas e 2 com crises parciais complexas), com dose mínima de 300 mg por dia, somente 1 paciente teve redução das crises, 50% de crises atônicas e mioclônicas. Marrosu *et al.*<sup>15</sup> observaram uma diminuição da freqüência de crises epiléticas em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut, principalmente de crises atônicas. Tada *et al.*<sup>16</sup> utilizaram o alopurinol em 31 pacientes com epilepsia de difícil controle e observaram que a droga foi eficaz em 55% dos pacientes, sendo que 8 permaneceram sem crises, 8 pacientes tiveram redução das crises em 75% e em 1 paciente as crises foram reduzidas em aproximadamente 50%; o alopurinol foi mais eficaz em crises parciais com generalização subsequente. Zagnoni *et al.*<sup>17</sup> observaram uma redução de crises no grupo de pacientes com epilepsia parcial com generalização subsequente.

Os efeitos colaterais podem ocorrer em até 25% dos casos e incluem: diarreia, indisposição geral, sonolência, dor abdominal, cefaléia e inapetência.

## **PIRACETAM**

Foi introduzido por pesquisadores na Bélgica em 1967 e utilizado na prática clínica para melhorar a memória. Terwinghe *et al.*<sup>18</sup> foram os primeiros a relatar a efetividade do piracetam sobre as mioclônias em um paciente, após quadro de anoxia por comprometimento cardíaco. O piracetam é considerado droga nootrópica.

A ação na supressão das mioclônias não é totalmente compreendida. Entretanto, as alterações da serotonina

e função gabaérgica são envolvidas nas mioclonias corticais e não há relatos que o piracetam modifique a atividade gabaérgica<sup>19</sup>. Um pequeno aumento nos níveis do ácido homovanílico foi encontrado com altas doses de piracetam. Porém, no cérebro de ratos albinos, foi observada diminuição de norepinefrina, dopamina e serotonina e de seus metabólitos com o uso crônico de piracetam<sup>19</sup>.

O piracetam é um derivado cíclico do GABA. Após a ingestão oral, o pico plasmático ocorre de 30 a 40 minutos e a droga é quase completamente absorvida. A meia-vida é de 5 horas a 6 horas, com eliminação após 30 horas. O piracetam não é transformado, sendo excretado sem alteração pelos rins, na proporção de 85% a 100% da dose. Não há ligação com proteínas plasmáticas. O piracetam é quase que exclusivamente excretado pelos rins, e a dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento renal. A droga é contra-indicada em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 20 mL/min.

Quanto à interação com outras drogas, os níveis de piracetam não se alteram por substâncias que inibam ou induzam o metabolismo, já que o piracetam não é metabolizado no fígado.

A dose ideal é desconhecida, porém recomenda-se inicialmente de 4 a 8 g/dia, com aumento progressivo até 24 g/dia, observando-se a resposta clínica e o aparecimento de efeitos adversos<sup>20</sup>. Há relatos de resposta satisfatória no controle das mioclonias associados aos quadros de epilepsia mioclônica progressiva, como na doença de Unverricht-Lundborg e na doença de Lafora. A droga pode ser dada em duas ou três tomadas/dia<sup>19</sup>.

A droga atravessa a barreira placentária e deve ser evitada na gravidez e na lactação.

O piracetam tem melhor efeito sobre as mioclonias de origem cortical<sup>21</sup>. Ikeda *et al.*<sup>22</sup> trataram de 60 pacientes com mioclonias, constataram que o piracetam, tanto em monoterapia como em politerapia, foi mais efetivo nas mioclonias de origem cortical, além de ocorrer melhora da frequência de convulsões, da ataxia de marcha, dos distúrbios do sono, do déficit de atenção e da depressão.

Também foi relatado que o piracetam se mostra efetivo em pacientes com mioclonias de origem subcortical, e que essa droga não tem efeito em outros tipos de crises epilépticas<sup>20</sup>.

A droga é muito bem tolerada e há poucos efeitos adversos. A frequência desses efeitos é de 1% a 3%, sendo os mais comuns: insônia, tontura, náuseas, desconforto gastrintestinal, ganho de peso, depressão, tremores e agitação. Erupção cutânea ocorre numa frequência menor que 1%.

## LEVETIRACETAM

O levetiracetam é um análogo do piracetam e parece ser uma droga antiepiléptica promissora<sup>23</sup>.

É uma droga altamente solúvel em água, rapidamente absorvida após uma hora da ingestão oral. Seu metabolismo é mínimo, 66% da quantidade absorvida é excretada por via renal sem alteração e 24% é excretada como metabólito inativo. Sua meia-vida é de 7 horas a 8 horas e o *steady state* é obtido após dois dias da administração oral.

É indicado em epilepsia parcial, fotossensível e crises audiogênicas. O levetiracetam foi avaliado em dois estudos duplo-cegos, um realizado na Europa com 324 pacientes e outro nos Estados Unidos com 294 pacientes, como coadjuvante no tratamento de epilepsia parcial na dose de 1 a 1,5 g em duas tomadas diariamente, com redução das crises epilépticas parciais em comparação com o grupo placebo. Foi também utilizado em 12 pacientes com epilepsia fotossensível, com doses de 250 mg até 1 g por dia, encontrando supressão de 75% da resposta fotoparoxística, além da melhora das mioclonias<sup>24</sup>.

Os efeitos adversos mais comumente encontrados são sonolência, cefaléia, astenia e tontura.

## IMUNOGLOBULINA

O efeito da imunoglobulina no tratamento de epilepsias foi pela primeira vez descrito por Péchadre *et al.* (Van Engelen *et al.*<sup>25</sup>, 1997). Eles observaram melhora clínica e eletroencefalográfica de algumas crianças que estavam sendo tratadas com imunoglobulina intramuscular para infecções de repetição das vias aéreas. A partir daí, a imunoglobulina intravenosa tem sido utilizada para epilepsias de difícil controle com drogas antiepilépticas convencionais, nas síndromes de West, de Lennox-Gastaut<sup>26</sup>, da afasia-epilepsia de Landau-Kleffner<sup>27</sup> e na doença de Rasmussen<sup>28</sup>.

Em um estudo com nove crianças com diagnóstico de epilepsia de difícil controle, síndrome de West e Lennox-Gastaut, tratadas com imunoglobulina, observou-se controle de crises em 27,5% e melhora leve a moderada em 37,8%<sup>29</sup>. Apesar dos resultados satisfatórios com o uso da imunoglobulina em várias publicações, ainda são escassas as evidências convincentes sobre o assunto. A maioria dos estudos são baseados em relatos de um grupo pequeno e heterogêneo de pacientes em relação às variáveis amostrais como tipo e duração da epilepsia, idade, frequência das crises e duração do tratamento.

O mecanismo de ação pelo qual a imunoglobulina melhora a epilepsia ainda é desconhecido. Alguns

estudos sugerem a influência da neuromodulação da imunoglobulina no controle das crises epilépticas, embora estudos controlados ainda sejam necessários para esclarecer o exato mecanismo de ação.

As melhores indicações para o tratamento com imunoglobulina apontam para pacientes com síndromes epilépticas graves sem resposta ao tratamento com drogas convencionais, especialmente crianças com síndromes de West e Lennox-Gastaut que não responderam ao ACTH; podendo ser usada também em casos nos quais mecanismos inflamatórios estejam envolvidos como na encefalite de Rasmussen<sup>28</sup>. Outra condição clínica rara e grave em que pode ser usada é na síndrome de Landau-Keffner, em que o uso de drogas antiepilépticas convencionais e corticosteróides não produz resultados satisfatórios. Fayad *et al.*<sup>27</sup> apresentaram um relato de caso isolado de tratamento com imunoglobulina (3 séries de 400 mg/kg/dia durante 5 dias, a intervalos de 5 a 6 meses) com controle total das crises epilépticas, melhora da afasia e normalização do EEG.

A imunoglobulina humana apresenta boa tolerância, efeitos colaterais leves e pouco freqüentes e sem aumento no risco de infecções durante o tratamento, porém apresenta um elevado custo.

Embora não exista consenso da dose recomendada na literatura mundial, bem como do regime terapêutico e sua duração, utilizamos doses que variaram de 100 a 400 mg/kg/dia.

O tratamento com imunoglobulina em pacientes epilépticos ainda permanece um procedimento de alto custo, aguardando comprovação em estudos controlados. Essa forma de tratamento deverá ser usada em casos esporádicos, nos quais comprovadamente não exista resposta ao uso de drogas antiepilépticas convencionais.

## **DIETA CETOGÊNICA**

As manipulações dietéticas e o jejum como modalidade de tratamento têm sido utilizados há centenas de anos. O conhecimento de que o jejum de alimentos sólidos e líquidos controla completamente as crises epilépticas data da época de Hipócrates. Vários estudos foram realizados para elucidar as alterações metabólicas produzidas pelo jejum em crianças epilépticas. Dentre as alterações observadas, encontram-se a acidose metabólica, o aumento na excreção urinária de corpos cetônicos, de ácido úrico e alterações metabólicas que desaparecem com a reintrodução da dieta.

Wilder, em 1921, propôs que uma dieta rica em gorduras e pobre em hidratos de carbono e proteínas poderia reproduzir a cetose e a acidose metabólica

características do jejum, além de permitir a manutenção desse estado por período de tempo maior<sup>30</sup>. Essa dieta recebeu a denominação de “dieta cetogênica”.

O uso da dieta cetogênica no controle de pacientes epilépticos teve destaque durante a década de 20, quando apenas duas drogas antiepilépticas eram conhecidas, os brometos e o fenobarbital. Com o advento de novas drogas antiepilépticas potentes nas décadas seguintes, a dieta cetogênica praticamente deixou de ser usada em quase todos os centros médicos.

Na década de 90 foi presenciada uma progressiva retomada da dieta cetogênica no tratamento das epilepsias, mesmo frente ao desenvolvimento de modernas drogas antiepilépticas e avanços tecnológicos para investigação e tratamento das doenças neurológicas. Dentre os motivos para a retomada da dieta cetogênica no tratamento de epilepsia na infância, incluem-se a refratariedade de síndromes epilépticas mesmo a tratamentos invasivos, os relatos da efetividade da dieta no controle de crises de difícil controle, com redução de até 50% no número de crises diárias, diminuição do número de drogas antiepilépticas utilizadas durante a dieta, baixo custo e poucos efeitos colaterais<sup>31</sup>.

As indicações para o uso de dieta cetogênica são dirigidas principalmente para crianças epilépticas com mais de um ano idade que tenham epilepsia comprovadamente refratária a duas ou mais drogas antiepilépticas, utilizadas em doses adequadas ou para os pacientes cujos efeitos colaterais sejam intoleráveis ou que tenham reações idiossincrásicas. A dieta cetogênica parece atuar melhor em crises generalizadas (crises de ausência e mioclônicas), porém qualquer tipo de crise pode beneficiar-se com a dieta cetogênica. A experiência da dieta cetogênica com pacientes adultos é limitada<sup>30</sup>.

O mecanismo de ação da dieta cetogênica no controle das crises epilépticas ainda não é bem-conhecido. Existem várias teorias para explicá-los, dentre elas, a cetose produzida pelos corpos cetônicos; a acidose que acompanha a cetose e as alterações no balanço de eletrólitos, de fluídos; alterações nas concentrações de lipídios no cérebro; e as adaptações metabólicas induzidas pela dieta no cérebro<sup>28</sup>. Prasad *et al.*<sup>28</sup> atribuíram o efeito antiepiléptico à cetose e ao efeito sedativo do ácido acetoacético, porém vários outros mecanismos têm sido relatados sem confirmação.

A utilização da dieta cetogênica exige adequada avaliação multidisciplinar do paciente e de sua família. Para iniciar a dieta, o paciente deve ser admitido em hospital, permanecendo em jejum de alimentos sólidos e líquidos por aproximadamente 36 horas ou até que apresente cetonúria intensa, quando iniciada a dieta. Na fase de jejum existe risco de hipoglicemia e desidratação

e após a fase de jejum existe o risco de desidratação, em alguns casos devido à recusa dos pacientes à dieta. A dieta é calculada de forma que 90% das necessidades calóricas diárias sejam obtidas a partir de gorduras e apenas 10% de hidratos de carbono e proteínas, mantendo assim uma relação 4:1; para manter essa relação, quatro partes da dieta é constituída de gorduras e uma parte de carboidratos e proteína.

Os efeitos colaterais da dieta cetogênica relacionam-se em geral com a intolerância da dieta, como náuseas, vômitos, diarreia e obstipação intestinal; pode ocorrer ainda sonolência no início do tratamento, recomendando-se a retirada de drogas antiepilépticas potencialmente sedativas ao iniciar a dieta cetogênica. Outro cuidado em relação ao uso de medicação concomitante é a não-utilização de drogas inibidoras da anidrase carbônica, como a acetazolamida, devido à litíase urinária, bem como o uso de valproato de sódio pelo maior risco de esteatose hepática<sup>30</sup>.

Outro efeito notado com a dieta cetogênica é o aumento no teor de colesterol e de triglicérides, porém não se sabe ao certo as implicações desse fato a longo prazo.

Observando-se resposta satisfatória com a introdução da dieta cetogênica, esta deve ser mantida durante dois anos, ao final desse período o teor de gordura pode ser progressivamente reduzido na dieta.

A dieta cetogênica torna-se alternativa válida em pacientes que não responderam às medicações convencionais. Porém, o sucesso dessa forma de tratamento está muito ligado à motivação dos familiares do paciente, boa relação com uma equipe multidisciplinar composta por nutricionista, neurologista e psicólogo.

## **CORTICOSTERÓIDES**

O ACTH é um peptídeo com trinta e nove aminoácidos, hormônio endógeno liberado pela hipófise anterior, que regula a secreção de glicocorticóides e hormônios sexuais.

Os primeiros relatos de eficácia terapêutica do ACTH em algumas síndromes epiléticas datam da década de 50, em que foi observado melhora em quatro crianças com várias crises intratáveis. Oito anos depois, Sorel e Dusaucy relataram casos de espasmos infantis que mostraram normalização do EEG, controle de crises e normalização do comportamento após tratamento com ACTH; posteriormente, outros resultados confirmaram o papel dos corticosteróides nessas condições.

A droga de escolha no tratamento da síndrome de West tem sido o ACTH; no entanto, sérios efeitos adversos têm sido relatados como infecções e hiper-

tensão arterial ocorrendo durante a terapia com ACTH, além da atrofia cerebral, que na maioria dos casos é reversível, mas alguns pacientes desenvolvem coleção subdural ou a melhora da atrofia cerebral ocorre de forma muito lenta. Alguns autores sugerem que a vigabatrina é a droga de primeira escolha na síndrome de West, principalmente os casos associados à esclerose tuberosa.

O uso de esteróides está bem-estabelecido em epilepsias da infância, em particular na síndrome de West, porém existem controvérsias em relação às outras síndromes epiléticas como no caso da síndrome de Landau-Kleffner (Prasad<sup>28</sup> *et al.*, 1996) e na encefalite de Rasmussen<sup>32</sup>.

Os mecanismos antiepilépticos do ACTH e esteróides são incertos, postulando-se efeitos sobre a neuromodulação colinérgica e serotoninérgica.

Huttenlocher sugere efeito sobre a maturação cerebral e arborização dendrítica em pacientes com espasmos infantis<sup>9</sup>.

Apesar da preferência de alguns autores pelo uso do ACTH em relação aos corticosteróides orais, não existe diferença na eficácia entre as apresentações.

O regime terapêutico empregado é variável, alguns autores preconizam baixas doses 5-40 unidades/dia, enquanto outros preferem doses altas, de 40 a 160 unidades/dia.

Embora de grande auxílio no controle dos espasmos infantis, com remissão de até 60% das crises, o tratamento com ACTH apresenta vários efeitos colaterais importantes, que limitam o uso clínico, sendo os mais frequentes as complicações infecciosas, a hipertensão arterial, as alterações relacionadas ao uso de corticosteróides como síndrome Cushing, irritabilidade, cardiomiopatia, calcificações renais e pancreáticas, as alterações eletrolíticas e glicosúria.

## **SUMMARY**

### **Alternative Epilepsy Therapies**

This paper is a revision article about new approaches in epilepsy treatment concerning current issues and alternative epilepsy therapy including: acetazolamide, bromides, allopurinol, piracetam, levetiracetam, immunoglobulins, ketogenic diet and steroids.

## **KEY WORDS**

Epilepsy, antiepileptic drugs, alternative epilepsy therapies.

## **Referências**

1. Reiss WG & Oles KS. Acetazolamide in the treatment of seizures. *Ann Pharmacother*, 30(5): 514-519, 1996.
2. Resor SR & Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of myoclonic epilepsy. *Neurology*, 40(11): 1677-1681, 1990.

3. Oles KS, Penry JK, Cole DL, Howard G. Use of acetazolamide as an adjunct to carbamazepine in refractory partial seizures. *Epilepsia*, 30(1): 74-78, 1989.
4. Oguni H, Hayashi K, Oguni M et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia*, 35(6): 1140-1145, 1994.
5. Meierkord H. Other drugs used in the treatment of epilepsy. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D et al. (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Blackwell Science, 1996, p. 500-508.
6. James LP, Farrar HC, Griebel ML, Bates SR. Bromism: intoxication from a rare anticonvulsant therapy. *Pediatr emerg care*, 13(4): 268-270, 1997.
7. Dreifuss F, Fish D, Thomas D, Reynolds E. Others drugs used in treatment of Epilepsy. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D et al. (eds). *The treatment of Epilepsy*. Blackwell Science, 1996, p. 500-508.
8. Steinhoff BJ & Kruse R. Bromide treatment of pharmacoresistant epilepsies with generalized tonic-clonic seizures: a clinical study. *Brain Dev*, 14(3): 144-149, 1992.
9. Dreifuss FE & Bertram EH. Bromide therapy for intractable seizures. *Epilepsia*, 27(5): 593, 1996.
10. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. *J Child Neurol*, 5 (1): 65-67, 1990.
11. Coleman M, Landgrebe M, Landgrebe A. Progressive seizures with hyperuricosuria reversed by allopurinol. *Arch Neurol*, 31: 238-242, 1974.
12. De Marco P & Zagnoni P. Allopurinol and severy epilepsy. *Neurology*, 36: 1538-1539, 1986.
13. Mikati M, Erba G, Skouteli H, Gadia C. Pharmacokinetic study of allopurinol in resistant epilepsy: evidence for significant drug interactions. *Neurology*, 40(Suppl. 1): 138, 1990.
14. So EL & Ptaceck L. Failure of allopurinol as an adjunct therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia*, 29(5): 671, 1988.
15. Marrosu F, Marrosu G, Rachele MG et al. Allopurinol add-on treatment in intractable seizures. *Acta Neurol Napoli*, 12(3): 207-213, 1990.
16. Tada H, Morooka K, Arimoto K, Matsuo T. Clinical effects of allopurinol on intractable epilepsy. *Epilepsia*, 32(2): 279-283, 1991.
17. Zagnoni PG, Bianchi A, Zolo P et al. Allopurinol as add-on therapy in refractory epilepsy: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Epilepsia*, 35(1): 107-112, 1994.
18. Terwinghe G, Daumerie J, Nicaise CL, Rosillon O. Therapeutic effect of piracetam in a case of postanoxic action myoclonus. *Acta Neurol Belg*, 78: 30-36, 1978.
19. Pranzatelli MR & Nadi NS. Mechanism of action of antiepileptic and antimyoclonic drugs. In: Fahn S, Hallett M, Lüders HO, Marsden CD (eds). *Advances in Neurology*. Lippincott-Raven, cap. 23, 1995, p. 329-357.
20. Shorvon SD. Piracetam. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D et al. (eds). *The Treatment of Epilepsy*. Blackwell Science, 1996, p. 466-470.
21. Obeso JA. Therapy of myoclonus. *Clin Neurosci*, 3(4): 253-257, 1995-96.
22. Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K et al. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. *The Myoclonus/Piracetam study group. Mov Disord*, 11(6): 691-700, 1996.
23. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference. *Epilepsy Res*, 25(3): 299-319, 1996.
24. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res*, 25(3): 225-230, 1996.
25. Van Engelen BGM, Renier WO, Weemaes CMR et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut Syndrome; an add-on study. *Eur J Pediatr*, 153: 762-769, 1994.
26. Rijckvorsel-Harmant KV, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. *Int J Clin Lab Res*, 24: 162-166, 1994.
27. Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner Syndrome: Consistent Response to Repeated Intravenous  $\gamma$  - Doses: A Case Report. *Epilepsia*, 38(4): 489-494, 1997.
28. Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative Epilepsy Therapies: The Ketogenic Diet, Immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia*, 37(suppl 1): S81-S95, 1996.
29. Gross-Tsur V, Shalev RS, Kazir E et al. Intravenous high-dose gammaglobulins for intractable childhood epilepsy. *Acta Neurol*, 88: 204-209, 1993.
30. Swink T, Vining EPG, Freeman JM. The Ketogenic Diet: 1997. *Advances in Pediatrics*, 44: 297-329, 1997.
31. Kinsman SL, Vining EPG, Quaskey SA et al. Efficacy of the Diet for Intractable Seizure Disorders: Review of 58 Cases. *Epilepsia*, 33(6): 1132-1136, 1992.
32. Hart YM, Cortez M, Andermann F et al. Medical treatment of Rasmussen's Syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): Effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology*, 44: 1030-1036, 1994.

**Endereço para correspondência:**

Universidade Federal de São Paulo  
 Rua Pedro de Toledo, 655 – Vila Clementino  
 CEP 04039-030 São Paulo (SP)  
 e-mail: cjcamp@ibm.net