

RETIRAR MEDICAÇÃO ANTIEPILÉPTICA

FRANCISCO PINTO

Serviço de Neurologia. Núcleo de Estudos de Epilepsia.
Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A retirada dos antiepiléticos (AEs) em pacientes livres de crises durante vários anos é uma decisão importante, justificada pela sua toxicidade, pois o uso prolongado destas drogas pode ter efeitos adversos nas funções sistémicas e/ou neurológicas.

Torna-se necessário prever quem remittirá e quem continuará a ter crises, apesar do tratamento. Para satisfazer esse desiderato foi desenvolvido um índice predictivo da recorrência de crises.

A medicação deve ser reduzida lentamente e, em politerapia, uma droga de cada vez.

SUMMARY

Discontinuation of anti-epileptic drugs

Discontinuation of anti-epileptic drugs in patients who have been seizure free for several years is an important decision due to their toxicity, the long-term use of these drugs may have adverse effects on systemic and/or neurologic functions.

The point is how to predict from among the patients those who will achieve remission, and when, and those who will continue to have recurrent seizures despite all treatment. To achieve this goal an index to predict the recurrence risk was developed.

Therapy must be reduced slowly and, on polytherapy, only one drug at a time.

Após diagnosticar uma epilepsia o clínico confronta-se com duas decisões principais: primeiro, a de começar uma medicação com Antiepiléticos (AEs) e, quando o doente está livre de crises durante vários anos, a resolução, tão importante quanto a anterior, de retirar aquela terapêutica.

PORQUÊ RETIRAR A MEDICAÇÃO ANTIEPILÉPTICA?

Esta atitude é justificável pois os AEs não são isentos de toxicidade e a epilepsia, devido à sua cronicidade, necessita frequentemente de vários anos de tratamento.

Schmidt¹ refere que o uso prolongado destas drogas, mesmo com níveis séricos terapêuticos, pode ter efeitos adversos insidiosos nas funções neurológicas, especialmente no comportamento e funções cognitivas.

Aliás, como demonstraram Galassi et al², a sua retirada melhora aquelas funções, bem como as psicomotoras, diminuindo concomitantemente alguns efeitos cosméticos, como a hiperplasia gengival³, daí resultando, para o doente, importantes benefícios psicossociais.

Conquanto a informação concernente às novas drogas ainda esteja incompleta, é evidente que o uso prolongado dos AEs pode ter efeitos indesejáveis tanto no sistema nervoso central como no periférico, na medula óssea, no

sistema imunitário, na pele e tecido conectivo, nas hormonas e no metabolismo. Segundo Reynolds⁴, por vezes, podem decorrer muitos anos entre a introdução de um fármaco e o reconhecimento de toda a extensão dos seus efeitos acessórios.

Nas crianças existe a preocupação adicional que os AEs acarretem riscos desconhecidos para um sistema nervoso em desenvolvimento; nas mulheres desejosas de engravidar devem ser pesados os efeitos teratogénicos. Todos estes - efeitos adversos, riscos desconhecidos, benefícios psicossociais - representam apenas uma das faces do problema. No outro lado existe um temor do paciente, o medo real e compreensível da recorrência das crises, inquirindo ao seu clínico assistente qual a possibilidade deste facto acontecer após a retirada da medicação antiepiléptica.

Os próprios médicos têm atitudes diferentes quanto à retirada dos AEs: os pediatras e os neuropediatras, preocupados com os efeitos adversos dos AEs nas funções cognitivas, aprendizagem e comportamento e impressionados com a alta expectativa de sucesso, pois a taxa de recorrência de 20 % é mais baixa que nos adultos, sugerem experimentá-la na maior parte das crianças em remissão. Os neurologistas de adultos são mais cautelosos, receosos com os possíveis efeitos de futuras crises na condução automóvel e no emprego e com a alta incidência de recaídas (40-50 %).

A questão está em prever, entre todos os pacientes, quem entrará em remissão e quando, e quem continuará a ter crises recorrentes apesar do tratamento.

Em relação ao prognóstico Sander⁵ estabeleceu quatro grupos: o primeiro, envolvendo cerca de 20-30 % de todos os doentes, tem um excelente prognóstico. Como a remissão espontânea é de regra, os pacientes não necessitam habitualmente de medicação antiepiléptica. Estes considerando referem-se às convulsões neonatais benignas, à epilepsia parcial benigna, à epilepsia mioclónica benigna da infância e a alguns tipos específicos da doença precipitados por modos específicos de activação, como as convulsões agudas sintomáticas, as induzidas por drogas e as febris.

No segundo (aproximadamente 30-40 % de pacientes) o prognóstico é bom. Os ataques são facilmente controlados com os AEs embora, em alguns casos, seja possível uma remissão espontânea. Uma vez conseguida é definitiva, pelo que aquelas podem ser retiradas com sucesso. Estão neste caso a epilepsia de ausências da criança, a epilepsia com crises generalizadas tónico-clónicas do despertar, as crises focais inespecíficas tónico-clónicas em doentes sem sinais neurológicos e algumas

das epilepsias relacionadas com a localização (tanto criptogénicas como sintomáticas).

O terceiro (comportando cerca de 10-20 % de doentes) tem um prognóstico incerto. Pode-se atingir a remissão, mas as crises tendem a voltar quando se retiram os AEs, pelo que estes são medicação para a vida inteira. Inclui a epilepsia mioclónica juvenil e o grosso das epilepsias relacionadas com a localização (tanto criptogénicas como sintomáticas).

No quarto e último grupo o prognóstico, referente a aproximadamente 20 % de pacientes, é mau. Os epiléticos, apesar do tratamento intensivo com todos os AEs, possuem uma tendência contínua para ter crises embora, quando medicados com um novo anticonvulsivo, possam ocasionalmente transitar para o grupo anterior. Abrange os ataques associados a défice neurológico presente desde a nascença, o síndrome de West, o síndrome de Lennox-Gastaut ou outros síndromos nos quais as crises atónicas e/ou tónicas são um sintoma proeminente, as epilepsias relacionadas com a localização associadas com grandes lesões estruturais e algumas das epilepsias criptogénicas relacionadas com a localização.

Que factores influenciam a prognose? Como sugere Janz⁶ a classificação da epilepsia não tem grande valor, exceptuando o excelente prognóstico para as ausências simples e o desfavorável para a epilepsia mioclónica juvenil. Uma história de convulsões tónico-clónicas ou mioclónicas piora-a. As crises parciais complexas das crianças têm melhor porvir que nos adultos. Sejam crianças ou adultos, os doentes com mais de um tipo de ataques têm maior incidência de recaídas que os com apenas uma única qualidade de crises.

O "tempo perdido" (período de tempo decorrido desde o começo das crises e o início da terapêutica) é importante; Oller-Daurella e Oller⁷ avisam que deve ser o mais curto possível para um melhor prognóstico. Quanto mais tempo se demorar a conseguir a remissão dos ataques maior a taxa de recorrências.

Do mesmo modo quanto maior for o número e a frequência das crises maiores são as recaídas. A ocorrência de estado de mal epilético, lesões cerebrais, sinais neurológicos e défice intelectual piora o prognóstico em todos os grupos etários⁸.

Quanto ao electroencefalograma (EEG) o seu valor preditivo, quando encarado isoladamente, é controverso (Callaghan⁹); Thurston¹⁰ e Overweg¹¹ não encontraram nenhuma relação entre os achados electroencefalográficos e as recorrências. Shinnar¹² e Todt¹³ pensam que a presença persistente de ponta-onda generalizada, em crianças, é importante para prever um pior futuro.

QUANDO RETIRAR A MEDICAÇÃO ANTIEPILEPTICA?

Sabido que o prognóstico é melhor após uma remissão longa^{9,13,14}, será necessário esperar muitos anos após a última crise para retirar os AEs?

Mais de 50 % das recorrências surgem durante a retirada dos AEs ou nos meses seguintes ao seu término podendo, ocasionalmente, continuar por vários anos, sendo este facto mais comum em adultos⁸.

Alguns epileptologistas, como Pedley¹⁵ ou Shinnar¹² argumentam ser suficiente um período livre de crises de dois anos para se predizer uma baixa probabilidade de recaídas, após o qual retiram a medicação. No passado os neurologistas recomendavam a mesma prática após um período livre de ataques de quatro anos⁶.

O Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group¹⁶, baseado num estudo multicêntrico, aleatório, realizado em 6 países europeus, durante 5 anos, com 1013 doentes, desenvolveu o "Índice prognóstico de recorrência de crises após remissão da epilepsia", modelo destinado a calcular o risco de recorrência em doentes livres de crises, pelo menos há dois anos, mais ainda medicados com AEs (Quadro I).

Quadro I - Índice Prognóstico de Recorrência das Crises Após Remissão da Epilepsia

Pontuação inicial	-175
Idade igual ou superior a 16 anos	+45
Politerapia	+50
Crises após iniciar medicação com AEs	+35
História de crises generalizadas tónico-clónicas (primárias ou generalizadas secundariamente)	+35
História de crises mioclónicas	+50
EEG no último ano	
Não disponível	+15
Anormal	+20
Período livre de crises (nº anos)	+200/t
Pontuação total	- T

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1993

Partindo de uma pontuação de -175, juntam-se pontos se o doente tem 16 ou mais anos, se toma mais que um AE, se as crises continuaram após se instituir medicação anti-comicial ou se existe uma história de crises tónico-clónicas generalizadas, primárias ou secundárias, ou de crises mioclónicas. Adicionam-se mais pontos se não se dispõe de EEG ou se este é anormal. Finalmente dividem-se 200 pelo tempo livre de crises (expresso em anos) e soma-se para se encontrar a pontuação total - T.

Finalmente divide-se T por 100 e exponencia-se para se calcular o número Z (Quadro II). Este permite calcu-

Quadro II - Índice Prognóstico de Recorrência das Crises Após Remissão da Epilepsia

$$Z = e^{T/100}$$

Probabilidade de recorrência das crises

Continuando o tratamento	
Durante um ano	1-0.89 ^Z
Durante dois anos	1-0.79 ^Z
Retirando lentamente os AEs	
Durante um ano	1-0.69 ^Z
Durante dois anos	1-0.60 ^Z

Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1993

lar a probabilidade de recorrência de crises sob tratamento ou aquando de uma retirada medicamentosa lenta, igualmente pelo período de um ou dois anos, sendo a mesma expressa entre 0 e 1.

O índice não prediz apenas a necessidade de se continuar o tratamento por mais um ou dois anos ou a possibilidade de uma retirada lenta durante o mesmo lapso de tempo. Permite, também, uma maior participação dos pacientes no tratamento da sua epilepsia, influenciando a sua própria decisão de retirar ou continuar a medicação.

Em qualquer destes casos todos os factores, tanto médicos como psicossociais, necessitam ser ponderados cuidadosamente antes de se tomar qualquer resolução. No entanto este modelo deve ser usado cautelosamente, sobretudo quando empregue com doentes com um perfil clínico e demográfico diferente do estudo inicial do Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Decorrem, neste momento, ensaios com o fim de padronizar este índice.

COMO RETIRAR A MEDICAÇÃO ANTIEPILEPTICA?

A terapêutica deve ser retirada lentamente. Treiman recomenda reduzir 25% da dose cada três meses. Se existe alguma restrição para a condução automóvel, reduz mais rapidamente, 25% cada duas semanas. Nestas circunstâncias a interdição de conduzir deve manter-se durante seis meses após a retirada completa dos AEs, devido à alta incidência de recorrências durante este lapso de tempo.

Para o Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, em monoterapia, é aconselhável a redução demorar, pelo menos, seis meses. Em politerapia este período deve ser maior, cerca de um ano; nesta eventualidade retirar apenas uma droga de cada vez.

Em qualquer dos casos informar o epiléptico para evitar os factores desencadeantes de ataques, tais como privação de sono, consumo exagerado de bebidas alcoólicas ou enervamentos.

Se as crises recorrem institui-se novamente medicação anticomicial. Fica uma questão, ainda sem qualquer resposta: após uma recorrência, quanto tempo se deve esperar para se tentar uma nova retirada medicamentosa?

BIBLIOGRAFIA

1. SCHMIDT D: Toxicity of antiepileptic drugs. In: Pedley T.A., Meldrum B.S., eds. *Recent advances in epilepsy*. No.3. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1968:211-32.
2. GALASSI R, MORREALE A, DI-SARRO R et al: Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl.6):S41-44.
3. BRUNSVOLD M, TOMASOVIC J, RUEMPING D: The measured effect of phenytoin withdrawal on gingival hyperplasia in children. *ASDC J Dent Child* 1985;52:417-21.
4. REYNOLDS EH: Chronic antiepileptic toxicity: a review. *Epilepsia* 1975;16:319-52.
5. SANDER JWAS: Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993;34:1007-16.
6. JANZ D: When should antiepileptic drugs be terminated? In: Wolf P, Janz D., Dreifuss F., E., eds. *Advances in epileptology: XVIth international symposium*. New York: Raven Press, 1987:365-72.
7. OLLER-DAURELLA L, OLLER L, F: Influence of the "lost time" on the outcome of epilepsy. *Eur Neurol* 1991;31:175-77.
8. CHADWICK D: Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl.4):S3-10.
9. CALLAGHAN N, GARRETT A, GOGGIN T: Withdrawal of antiepileptic drugs in patients free of seizures for two years. A prospective study. *N Engl J Med* 1988;318:942.
10. THURSTON J, H, THURSTON D,L, HIXON BB, KELLER AJ: Prognosis in childhood epilepsy. *N Engl J Med* 1982;306:831-36.
11. OVERWEG J, BINNIE CD, OOSTING J, ROWAN AJ: Clinical and EEG prediction of seizure recurrence following antiepileptic drug withdrawal. *Epilepsy Res* 1989;1:272-83.
12. SHINNAR S, VINING EPG, MELLITS D, et al: Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. *N Engl J Med* 1985;318:976-80.
13. TODT H: The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984; 24:137-44.
14. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group.- Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 1:1175-80.
15. PEDLEY TA: Discontinuing antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1988;318:982-84.
16. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. -Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ* 1993;306:1374-78.
17. TREIMAN DM: Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl. 5):S17-23.