

VALPROATO DE SÓDIO E TERAPIA FARMACOLÓGICA DA EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença neurológica frequente e grave, associada a alterações psicossociais e altas taxas de morbidade e mortalidade, daí a importância de ser corretamente diagnosticada para que o paciente receba o tratamento adequado. A terapia farmacológica é fundamental para o enfrentamento dessa doença, já que o controle das convulsões está ligado à redução da morbimortalidade e à melhora da qualidade de vida. Entre os diferentes anticonvulsivantes de primeira geração, destaca-se o divalproato de sódio, que apresenta amplo espectro de ação e tem sido utilizado há mais de 35 anos. Ele se caracteriza pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, agindo em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação de crises convulsivas. Além da eficácia para conter crises parciais e generalizadas, o divalproato de sódio mostrou bons resultados no tratamento de síndromes altamente refratárias, como a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West. Com o desenvolvimento de novos anticonvulsivantes, estudos clínicos controlados procuraram estabelecer um paralelo entre os efeitos desses medicamentos e os do valproato de sódio no tratamento de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada.

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes, com incidência de 50,4 novos casos a cada 100.000 indivíduos/ano e prevalência de 0,5%-1,0% na população¹. Afeta em especial crianças e idosos, principalmente em países em desenvolvimento¹. Em todo o mundo, existem 65 milhões de pessoas com essa afecção, o que faz dela o segundo distúrbio neurológico mais comum (o primeiro é o acidente vascular cerebral), além de representar importante sobrecarga nos sistemas de saúde². O impacto da epilepsia, estimado pelos anos de vida ajustada pela incapacidade, aumentou 30% entre 1990 e 2010 – foi maior, inclusive, que o de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, a esclerose múltipla e o Parkinson². Do ponto de vista dos pacientes, a epilepsia se associa a um aumento significativo de outras comorbidades, entre as quais lesões, afogamento, depressão, ansiedade e tendência ao suicídio. O risco de óbito de quem sofre desse distúrbio é três vezes maior que o da população geral, em parte por morte súbita (Sudden Unexplained Death in Epilepsy – SUDEP)². A doença ainda está associada a uma sobrecarga oculta adicional pela estigmatização e discriminação a que os pacientes e familiares são expostos. Isolamento social, sofrimento emocional, dependência da família,

redução das oportunidades de emprego e possível ocorrência de lesões aumentam as dificuldades dos indivíduos portadores desse mal². Considerando a gravidade da epilepsia e suas consequências psicossociais, são muito importantes o diagnóstico correto e o tratamento adequado.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

A epilepsia é uma doença heterogênea composta de mais de quarenta tipos de síndrome, que se classificam conforme a localização do início da convulsão. Em termos gerais, as principais categorias envolvem crises parciais, que começam em uma parte do hemisfério cerebral (mais frequentemente nos lobos temporal ou frontal), e generalizadas, com início bilateral simétrico^{1,3}. As convulsões parciais são subdivididas em simples (sem perda da consciência), complexas (com alteração da consciência) e com generalização secundária¹. Entre as de início generalizado, por sua vez, destacam-se os episódios tônico-clônicos, as crises de ausência e as convulsões mioclônicas. Essa segunda forma de epilepsia afeta de 30% a 40% dos pacientes e, na maioria dos casos, é idiopática, com surgimento por predisposição genética⁴. As diferentes manifestações de epilepsia ou síndromes epiléticas podem ser classificadas também de acordo com o tipo de convulsão, etiologia, idade de início e padrão descritos pela eletroencefalografia³. A International League Against Epilepsy (ILAE) inclui ainda uma subdivisão ligada à causa subjacente, que abrange origem genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa ou desconhecida (previamente chamada de criptogênica/idiopática)⁵.

A terapia farmacológica é fundamental para o tratamento da epilepsia, já que o controle das convulsões está associado à redução da morbidade e mortalidade, além de propiciar melhora da qualidade de vida⁶. Os anticonvulsivantes atuais são capazes de suprimir as crises, apresentando eficácia em 60%-70% dos pacientes, embora não alterem a tendência subjacente de gerar esses episódios. Hoje, estão disponíveis mais de vinte fármacos anticonvulsivantes, que se diferenciam quanto ao espectro anticonvulsivo, mecanismo de ação, perfil de eventos adversos e potencial de interações medicamentosas. Assim, um dos principais determinantes na escolha do medicamento é o diagnóstico correto do tipo de convulsão por avaliação clínica, neurofisiológica e exames de imagem⁶. A disponibilidade de muitas opções farmacológicas tem dificultado a definição sobre a terapia inicial,

já que cada fármaco oferece perfil de vantagens e limitações diverso. Entre os anticonvulsivantes de primeira linha, destaca-se, entre outros, o valproato de sódio (Tabela 1)².

Tabela 1. Anticonvulsivantes de escolha para o início do tratamento

CRISES PARCIAIS	CRISES GENERALIZADAS
Carbamazepina	Lamotrigina
Lamotrigina	Topiramato
Oxcarbazepina	Valproato
Topiramato	
Valproato	

Adaptado de Schmidt D e Schachter SC. BMJ 2014²

O PAPEL DO DIVALPROATO DE SÓDIO NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Numerosos estudos clínicos estabeleceram que o divalproato de sódio, fármaco utilizado há mais de 35 anos, é, provavelmente, o anticonvulsivante com o maior espectro de atividade antiepiléptica para o controle dos episódios convulsivos, tanto em crianças como em adultos³. Além de ser eficaz no controle das crises parciais e generalizadas, o medicamento mostrou-se eficiente no tratamento de síndromes altamente refratárias, incluindo a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West³. Em razão disso, o divalproato de sódio é útil em pacientes com convulsões mistas, que apresentam sintomas muito resistentes. Diferentemente de outros anticonvulsivantes, ele não é contra-indicado em nenhum tipo de epilepsia³.

O amplo espectro anticonvulsivante do divalproato de sódio é explicado pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, associados à ação em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação das crises convulsivas³. Nesse contexto, o fármaco é capaz de potencializar a atividade inibitória gabaérgica por variados processos, incluindo o aumento da síntese e liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a retração da degradação de neurotransmissores pelo bloqueio da GABA-transaminase³. O divalproato de sódio diminui a neurotransmissão excitatória através da supressão da despolarização neuronal evocada pelo receptor glutamatérgico NMDA e da redução da síntese dos neurotransmissores glutamato e aspartato⁷. Em conjunto, a potencialização gabaérgica e a inibição do glutamato e do receptor NMDA explicam a proteção contra

crises parciais e generalizadas, embora não esclareçam a ação contra as crises de ausência. O fármaco interage com o metabolismo do gama-hidrobutirato, um metabólito do GABA. A redução da liberação do gama-hidrobutirato induzida pelo divalproato de sódio poderia elucidar sua eficácia nas crises de ausência, considerando que tal metabolismo tem papel central nesse tipo de epilepsia. Outro mecanismo benéfico do remédio é a redução dos impulsos epileptiformes pela inibição dos neurônios com alta frequência de impulsos⁷.

Estudos clínicos controlados demonstraram que o divalproato de sódio tem eficácia semelhante à da etossuximida no tratamento das crises de ausência e à da carbamazepina, fenitoína e fenobarbital no controle das convulsões parciais e generalizadas tônico-clônicas³. Ele apresenta, ainda, perfil de eficácia e segurança favorável em comparação ao dos novos anticonvulsivantes, incluindo a vigabatrina e a oxcarbazepina³. É bem tolerado pelos pacientes com epilepsia – a maioria dos efeitos adversos é de intensidade leve ou moderada, com reação de hipersensibilidade pouco frequente³. O medicamento está associado a menos eventos adversos neurológicos e de rash cutâneo quando comparado a fenitoína, fenobarbital e primidona, com perfil de segurança equivalente ao da carbamazepina³.

CONCLUSÃO

A escolha da terapia de primeira linha é a decisão clínica mais importante no manejo da epilepsia. O valproato de sódio representa o anticonvulsivante com o maior espectro terapêutico, sendo recomendado como tratamento de primeira linha nos casos de pacientes com crises convulsivas generalizadas recém-diagnosticadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1543-1551.
2. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:254.
3. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002;16:669-694.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, y cols. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016- 1026.
5. Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-542.
6. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006;367:1087-1100.
7. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Rev* 2003;9:199-216.

COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA E DA SEGURANÇA DO VALPROATO DE SÓDIO COM OS PARÂMETROS DE NOVOS ANTICONVULSIVANTES EM PACIENTES COM EPILEPSIA RECÉM-DIAGNOSTICADA

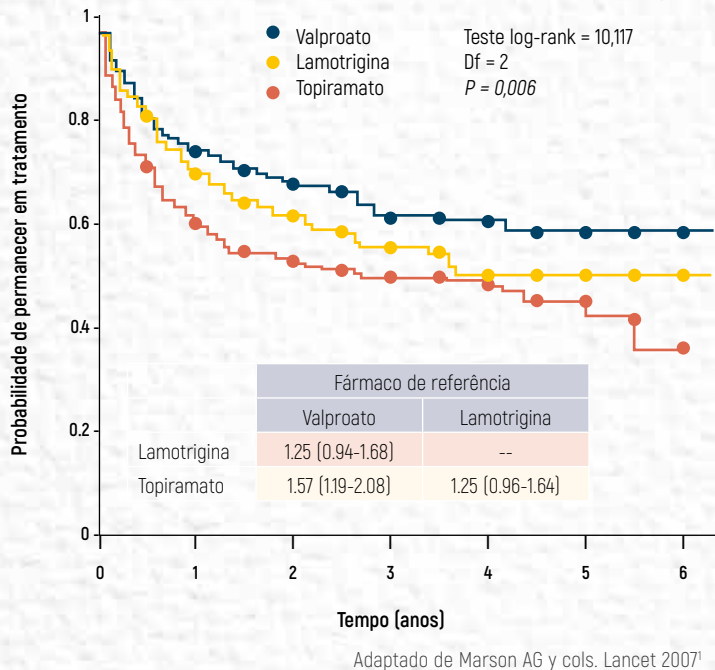


Figura 1. Estudo SANAD: tempo até o insucesso terapêutico em pacientes com epilepsia tratados com valproato, lamotrigina ou topiramato

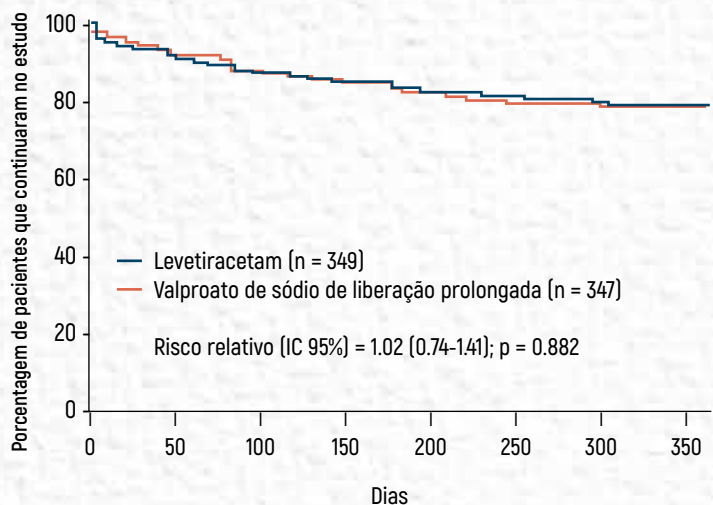


Figura 2. Estudo KOMET: tempo até a interrupção do tratamento em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com valproato de sódio ou levetiracetam

O divalproato de sódio é um anticonvulsivante com amplo espectro de ação utilizado com sucesso há mais de 35 anos no tratamento da epilepsia. Comprovou-se que esse fármaco permanece como uma opção terapêutica de primeira linha no caso de crises generalizadas ou de difícil classificação, sendo mais bem tolerado que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina. Em comparação com o levetiracetam, o valproato de sódio tem perfil semelhante de tolerabilidade e uma tendência a melhor controle das crises convulsivas nos pacientes com epilepsia de início recente. Ele ainda promove melhora mais acentuada das alterações eletrofisiológicas em crianças com epilepsia rolândica do que o levetiracetam.

DIVALPROATO DE SÓDIO VERSUS NOVOS ANTICONVULSIVANTES

A eficácia e a segurança do divalproato de sódio também foram confrontadas com as dos novos anticonvulsivantes de primeira linha – lamotrigina e levetiracetam – em pesquisas clínicas controladas. O estudo SANAD comparou a eficiência a longo prazo do valproato, topiramato e lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação¹. O estudo foi randomizado e controlado e incluiu 716 pessoas com epilepsia recém-diagnosticada que não responderam à monoterapia e apresentaram recidiva após a descontinuação do tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados para receber os três medicamentos¹. Os desfechos primários foram o tempo até o insucesso terapêutico, definido por abandono do tratamento devido ao controle inadequado das crises convulsivas; a presença de eventos adversos ou a associação de um segundo anticonvulsivo; e o tempo até atingir um ano de remissão das crises convulsivas. Já os objetivos secundários foram o tempo até atingir dois anos de remissão e a frequência de eventos adversos¹.

A análise do tempo até o insucesso terapêutico mostrou que o valproato é a melhor opção no caso de pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. A probabilidade de eles permanecerem em tratamento foi significativamente superior com o valproato em relação ao topiramato (Figura 1)¹.

A pesquisa ainda comprovou que a lamotrigina é significativamente inferior ao valproato em termos de abandono do tratamento por controle inadequado, com taxa de insucesso terapêutico daquele fármaco duas vezes maior que a do valproato (risco relativo [RR]: 1,95; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,28-2,98)¹. Uma subanálise dos achados do estudo SANAD, incluindo apenas pacientes com diagnóstico de epilepsia generalizada, demonstrou que a superioridade do valproato foi ainda mais acentuada em comparação ao topiramato e à lamotrigina¹.

Em seguimento de quatro anos, uma alta taxa de pacientes

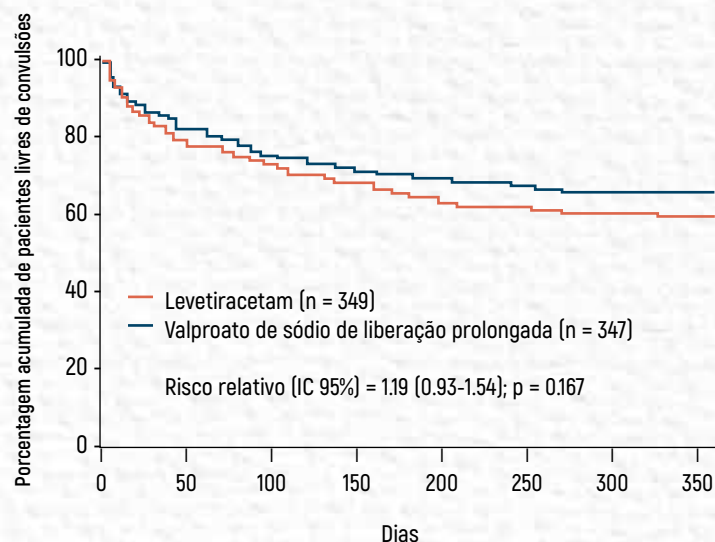
(> 80%) do estudo SANAD apresentou remissão das crises convulsivas por pelo menos um ano¹. Na análise por intenção de tratar, observou-se que as taxas de remissão em um ano foram significativamente superiores com o valproato em contraposição à lamotrigina¹. A análise por protocolo mostrou que o valproato de sódio tem eficácia superior à da lamotrigina e do topiramato¹.

Em termos de tolerabilidade, o valproato obteve melhores resultados que o topiramato¹. A porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso foi numericamente superior no grupo topiramato (45%) em comparação ao grupo lamotrigina (37%) e ao valproato (36%)¹. Os principais efeitos prejudiciais relatados foram cansaço/fadiga, sintomas psiquiátricos (mais frequentes com o topiramato), ganho de peso (associado ao valproato) e rash cutâneo (especialmente com a lamotrigina)¹. Por esses achados, os autores concluíram que o valproato deve ser considerado a primeira opção terapêutica em pessoas com crises generalizadas ou epilepsia não classificada, devido à sua melhor tolerabilidade, em comparação ao topiramato, e maior eficácia, em comparação à lamotrigina¹.

DIVALPROATO DE SÓDIO VERSUS LEVETIRACETAM

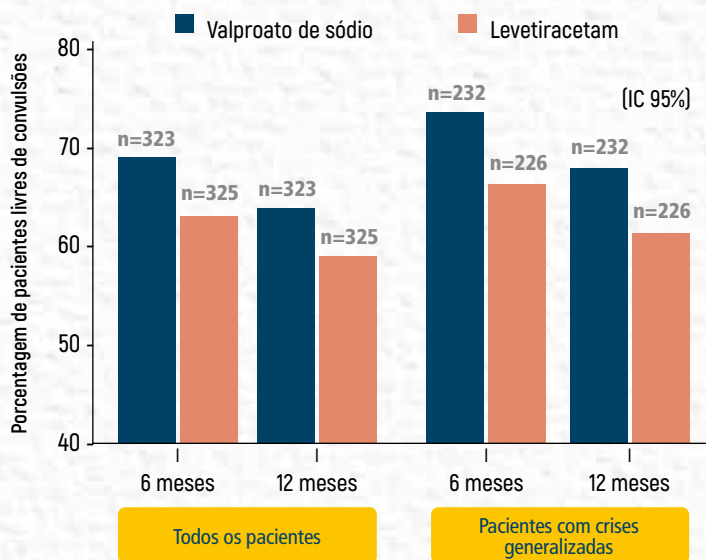
Nos últimos anos, os estudos clínicos se concentraram na comparação da eficácia e da segurança entre o valproato e o levetiracetam, um novo anticonvulsivante que tem mecanismo de ação único e amplo espectro, incluindo crises parciais e generalizadas². Nesse contexto, o grupo de estudo KOMET (Keppra versus Older Monotherapy in Epilepsy Trial) confrontou a eficiência do levetiracetam com a do valproato de sódio de liberação prolongada em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada². A pesquisa foi randomizada e aberta e incluiu 696 pessoas, que receberam levetiracetam ou valproato de sódio, com dose inicial de 500 mg/dia². A dose foi aumentada em duas semanas para até 1.000 mg/dia de um dos fármacos, sendo permitidos aumentos posteriores até a dose máxima de 3.000 mg/dia de levetiracetam ou 200 mg/dia de valproato de sódio, caso não houvesse controle das convulsões com doses menores². O desfecho primário envolveu o tempo até o abandono do tratamento. O tempo até a primeira crise convulsiva e a taxa de ausência de crises em seis e doze meses foram objetivos secundários do estudo². A tolerabilidade às terapias foi avaliada pelo registro de eventos adversos relacionados ao tratamento e pela intensidade/gravidade desses episódios². Consideraram-se efeitos adversos graves aqueles que afetaram a capacidade do paciente de trabalhar ou de realizar atividades cotidianas, além dos que tiveram consequências clínicas. Já muito graves foram considerados os que resultaram em óbito, internação hospitalar ou incapacidade persistente ou significativa².

Entre os pacientes incluídos, 65,8% apresentaram crises convulsivas generalizadas primárias². O tempo até o abandono do tratamento foi semelhante nos grupos levetiracetam e ácido valproico [RR: 1,02; IC 95%:0,74-1,41; p = 0,0882] (Figura 2)².



Adaptado de Trinka E e cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013²

Figura 3. Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões



Adaptado de Trinka E e cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013²

Figura 4. Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões em seis e doze meses

Tabela 2. Eventos adversos relatados por pacientes com epilepsia tratados com valproato de sódio ou levetiracetam

TIPO DE EVENTO	LEVETIRACETAM (N = 345)	VALPROATO SÓDICO DE SÓDIO
Porcentagem de pacientes com um ou mais eventos adversos emergentes do tratamento	62.0%	66.1%
Eventos adversos que resultaram em interrupção permanente do tratamento	6.1%	4.7%
Eventos adversos relacionados com a medicação	44.1%	45.9%
Eventos adversos graves	13.3%	6.4%
Eventos adversos muito graves	11.3%	5.8%
Óbito	0.6%	0.3%

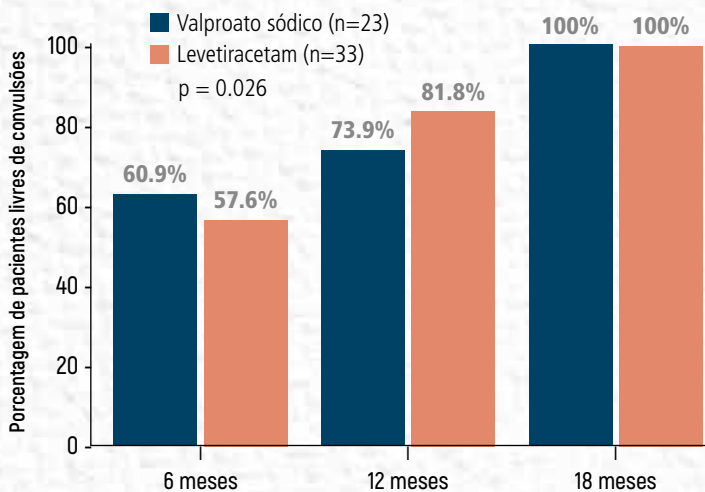
Adaptado de Trinka E y cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013²

A terapia com ácido valproico mostrou tendência de menor risco de abandono do tratamento no subgrupo de pessoas com crises generalizadas (RR: 1,16; IC 95%: 0,79-1,70)². A taxa de abandono do tratamento em seis e doze meses foi semelhante nos pacientes que receberam levetiracetam e valproato de sódio². Embora sem atingir significância estatística, a análise do tempo até a primeira crise convulsiva favoreceu o valproato de sódio, em comparação ao levetiracetam (RR: 1,19; IC 95%: 0,93-1,54) (Figura 3)². Como resultado, a taxa de pacientes livres de convulsão em seis e doze meses foi numericamente maior com o valproato de sódio do que com o levetiracetam, tanto na análise global como no subgrupo de pacientes com crises convulsivas generalizadas (Figura 4)².

Em termos de tolerabilidade, a porcentagem de pacientes que relataram pelo menos um efeito colateral emergente do tratamento foi semelhante nos grupos valproato e levetiracetam². Entretanto, a incidência de eventos adversos graves e muito graves foi superior no grupo levetiracetam em comparação com o grupo valproato de sódio (Tabela 2)². Um total de 6,1% dos integrantes do grupo levetiracetam e 4,7% do grupo valproato necessitaram interromper permanentemente a medicação devido a efeitos prejudiciais (Tabela 2)². Em resumo, os achados do estudo KOMET mostraram que o levetiracetam não é superior ao valproato de sódio como terapia de primeira linha para o controle da epilepsia recém-diagnosticada². Além disso, o valproato de sódio de liberação prolongada associou-se à tendência de maior taxa de pacientes livres de eventos convulsivos e menor incidência de efeitos adversos graves e muitos graves em comparação ao anticonvulsivante levetiracetam².

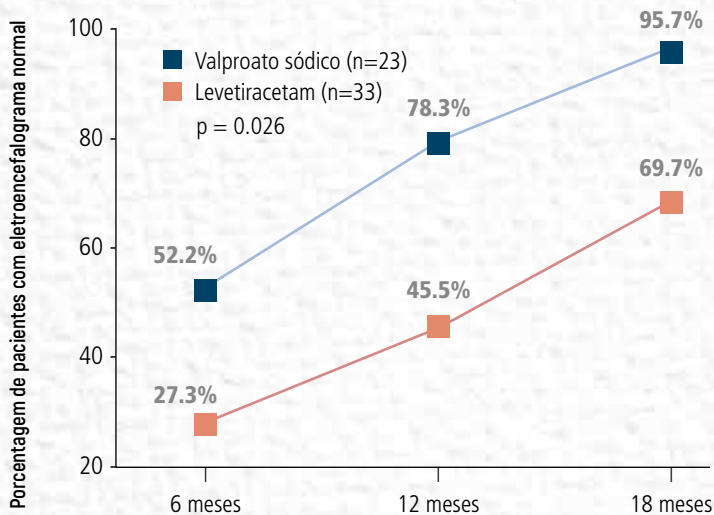
Em um estudo retrospectivo, Xiao e cols. compararam a eficácia do levetiracetam e do valproato de sódio em crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais (EBIPCT), também chamada de epilepsia rolândica³. Essa é a síndrome epiléptica mais frequente na infância e se caracteriza por crises parciais que ocorrem preferencialmente durante o sono⁴. A manifestação clássica é marcada por movimentos clônicos hemifaciais que podem ser precedidos de sintomas somatossensoriais nos lábios, língua e bochechas, ocasionalmente associados a movimentos clônicos dos membros superior e inferior ipsilaterais⁴. Embora esse quadro neurológico tenha evolução benigna, com remissão espontânea antes dos 16 anos de idade, a recidiva das crises convulsivas, associada ao desenvolvimento de disfunção neuropsicológica e anomalias do comportamento, determina a importância da profilaxia com anticonvulsivantes³. Foram incluídas 56 crianças com EBIPCT típica, que receberam monoterapia com levetiracetam ou valproato de sódio durante dezoito meses³. Os pacientes passaram por avaliação semestral que incluiu videoeletroencefalografia, estimativa do número de crises convulsivas e registro de possíveis eventos adversos³. Os desfechos primários do estudo foram a taxa de controle completo das convulsões, a normalização do eletroencefalograma e o perfil de efeitos adversos³.

Tanto o valproato de sódio como o levetiracetam se mostraram eficazes na prevenção da EBIPCT, já que todas as crianças incluídas atingiram a remissão das crises convulsivas em dezoito meses de terapia (Figura 5)³. Contudo, houve maior porcentagem de crianças



Adaptado de Xiao F y cols. Seizure 2014³

Figura 5. Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) livres de crises convulsivas com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam



Adaptado de Xiao F y cols. Seizure 2014³

Figura 6. Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) que atingiram normalização do eletroencefalograma com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam

tratadas com o valproato de sódio que apresentaram normalização do eletroencefalograma, em comparação com as que receberam levetiracetam (Figura 6)³. O estudo ainda constatou que ambos os fármacos são bem tolerados pelas crianças³. Em dezoito meses, não se observaram eventos hematológicos, bioquímicos ou comportamentais; nenhum paciente teve piora das crises convulsivas³. No grupo levetiracetam, ocorreram episódios transitórios de tontura e sonolência em 18,2% e irritabilidade em 5,4% das crianças³. Os eventos adversos relatados com o levetiracetam foram leves e transitórios, sem a necessidade de interrupção do tratamento. O uso de valproato de sódio associou-se a sonolência leve (17,4%) e discreto ganho de peso (4,3%)³. Esses efeitos adversos não interferiram nas atividades diárias da vida das crianças, motivo pelo qual não houve necessidade da interrupção do medicamento³. Resumindo, tanto o valproato de sódio quanto o levetiracetam são bem tolerados e eficazes no controle das crises convulsivas em crianças com epilepsia rolândica, embora o valproato de sódio de liberação prolongada tenha se associado a uma melhora mais acentuada das anomalias eletrofisiológicas.

CONCLUSÃO

Diversos estudos clínicos controlados compararam a eficácia e a tolerabilidade desse fármaco e de novos anticonvulsivantes, incluindo o topiramato, a lamotrigina e o levetiracetam. O estudo SANDA demonstrou que o valproato de sódio é mais bem tolerado do que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. Por sua vez, o estudo KOMET atestou que o valproato de sódio apresenta tendência de melhor controle das crises convulsivas de pacientes com crises generalizadas ou parciais, além de perfil de tolerabilidade comparável ao do levetiracetam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, y cols. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016-1026.
2. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, y cols. KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1138-1147.
3. Xiao F, An D, Deng H, Chen S, Ren J, Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure* 2014;23:756-761.
4. Ibanez Mico S, Casas Fernandez C, Alarcon Martinez H, Martinez Salcedo E, Valera Parraga F. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis. *Neurologia* 2012;27:212-215.
10. Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531-542