

OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A EPILEPSIA REFRACTÁRIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THERAPEUTIC OPTIONS FOR REFRACTORY EPILEPSY: A LITERATURE REVIEW

Paula Fernandez Procópio dos Santos¹

Julia Nunes Fraga²

João Edson da Cunha Gomes³

Ramon Fraga de Souza Lima⁴

RESUMO: A epilepsia afeta cerca de 50 milhões de pessoas no mundo e caracteriza-se por crises recorrentes decorrentes de descargas neurais excessivas e síncronas. Esses pacientes apresentam maior risco de traumas, distúrbios psiquiátricos, redução da qualidade de vida, morbidade e mortalidade prematura, configurando um importante desafio de saúde pública. Nesse contexto, novas opções terapêuticas para epilepsia refratária têm sido estudadas, incluindo estimulação cerebral, canabidiol, estimulação elétrica transcraniana, dietas e novos fármacos, como levetiracetam, soticlestat, fenfluramina, padsevonil e cenobamate. O objetivo desta revisão foi analisar a eficácia e a tolerabilidade dessas abordagens em pacientes com demanda terapêutica não suprida. A busca foi realizada nas bases Lilacs e PubMed, utilizando os descritores “drug resistant epilepsy” e “treatment”, utilizando o operador “AND” com artigos publicados de 2019 a 2014, de acesso livre, do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado. Foram selecionados 32 estudos. Entre eles, 10 demonstraram que o canabidiol e derivados são seguros, bem tolerados e eficazes na redução das crises, apesar de efeitos como sonolência e diarreia. Cinco estudos destacaram a estimulação cerebral como eficaz e segura. Sete trabalhos relataram boa resposta das dietas, sobretudo como terapia adjuvante. Entre os fármacos, fenfluramina, soticlestat, cenobamate, eslicarbazepina e levetiracetam mostraram benefícios, enquanto ataluren, natalizumabe, padsevonil e triheptanoína não apresentaram resultados significativos. Conclui-se que canabidiol, estimulação cerebral e dietas cetogênicas são terapias promissoras, e alguns fármacos recentes mostram potencial. Entretanto, persiste a necessidade de novos estudos para ampliar as opções eficazes no manejo da epilepsia refratária.

3474

Palavras-chave: Epilepsia Refratária. Tratamento. Eficácia. Tolerabilidade.

¹ Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

² Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

³ Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

⁴ Orientador. Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras- RJ.

ABSTRACT: Epilepsy affects about 50 million people worldwide and is characterized by recurrent seizures resulting from excessive and synchronous neural discharges. These patients have a higher risk of trauma, psychiatric disorders, reduced quality of life, morbidity, and premature mortality, representing a significant public health challenge. In this context, new therapeutic options for refractory epilepsy have been studied, including brain stimulation, cannabidiol, transcranial electrical stimulation, dietary approaches, and novel drugs such as levetiracetam, soticlestat, fenfluramine, padsevonil, and cenobamate. The aim of this review was to analyze the efficacy and tolerability of these approaches in patients with unmet therapeutic needs. A search was conducted in the Lilacs and PubMed databases using the descriptors “drug resistant epilepsy” and “treatment” with the operator “AND,” including open-access articles published between 2014 and 2019, restricted to clinical trials and controlled clinical trials. A total of 32 studies were selected. Among them, 10 demonstrated that cannabidiol and its derivatives are safe, well tolerated, and effective in reducing seizures, despite side effects such as somnolence and diarrhea. Five studies highlighted brain stimulation as safe and effective. Seven studies reported favorable outcomes with dietary therapies, mainly as adjuvant treatment. Among the drugs, fenfluramine, soticlestat, cenobamate, eslicarbazepine, and levetiracetam showed benefits, whereas ataluren, natalizumab, padsevonil, and triheptanoin did not achieve significant results. In conclusion, cannabidiol, brain stimulation, and ketogenic diets appear to be promising therapies, and some recently developed drugs show potential. However, further studies are still needed to expand effective therapeutic options for the management of refractory epilepsy.

Keywords: Refractory Epilepsy. Treatment. Efficacy. Tolerability.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia, afetando cerca de 50 milhões de pessoas globalmente, é caracterizada por crises epiléticas recorrentes associadas a descargas neurais excessivas e síncronas. Esses indivíduos enfrentam maior risco de traumas físicos, desordens psiquiátricas, afetando a qualidade de vida, morbidade e mortalidade prematura. Embora os medicamentos anticonvulsivantes busquem prevenir as crises epiléticas, aproximadamente 30% dos pacientes têm epilepsia refratária apesar do tratamento adequado, especialmente aqueles com crises focais, resultando em um desafio de saúde e preocupação para pacientes e sociedade (MANREZA ML, et al., 2021). De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia refratária é definida como a falha terapêutica de dois medicamentos antiepiléticos (AEDs) adequados, usados em dose máxima tolerada (seja como monoterapias ou em combinação).

Nesse contexto, tratamentos alternativos para a epilepsia refratária vêm sendo desenvolvidos, como estimulação do nervo vago (VNS), estimulação cerebral profunda (DBS), estimulação do nervo trigêmeo, canabidiol (CBD), estimulação elétrica transcraniana e novos medicamentos, à exemplo do levetiracetam, soticlestat, fenfluramina, padsevonil, cenobamate, além de abordagens dietéticas (dieta cetogênica).

A VNS parece ser uma opção terapêutica para pacientes com epilepsia refratária não são elegíveis para tratamento neurocirúrgico ou com resultados insatisfatórios no controle das crises epiléticas pós cirurgia (DE OLIVEIRA, T, et al., 2022). Dentre todos os tratamentos de neuromodulação, a VNS tem sido a mais utilizada (YANG, H, et al., 2023).

A DBS também tem emergido como uma estratégia terapêutica promissora para a epilepsia refratária em pacientes não elegíveis a cirurgia de epilepsia devido ao início mal localizado ou multifocal, ou origem das crises dentro do córtex eloquente. Dependendo da patologia subjacente, muitos pacientes continuam a ter crises após a cirurgia (PELTOLA, J, et al., 2023). Essa técnica tem sido objeto de diversos estudos, explorando seus efeitos na redução da frequência e gravidade das crises epiléticas (BOON, P, et al., 2007). Nessa condição, a estimulação elétrica transcraniana parece ser, da mesma forma, uma alternativa para tais pacientes (YANG D, et al., 2020).

A estimulação do nervo trigêmeo é uma terapia de neuromodulação não invasiva (GIL-LOPEZ F, et al., 2020). Segundo Slaght SJ e Nashef L (2017), são necessários mais estudos controlados para confirmar a eficácia da estimulação do nervo trigêmeo. Entretanto, já é aprovada no Canadá, Europa e Austrália e em pesquisa nos EUA, a qual é realizada externamente com eletrodos adesivos na pele, apresentando com uma redução de 43,5% nas crises epiléticas. (GIL-LÓPEZ F, et al., 2020).

3476

Outrossim, o canabidiol, presente na Cannabis sativa L., é um importante composto não eufórico, seu potencial como tratamento para epilepsia resistente a medicamentos despertou grande interesse científico e comunitário, especialmente após evidências de eficácia na epilepsia refratária em estudos clínicos randomizados. A aprovação do composto pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2018 para Síndrome de Lennox- Gastaut e Síndrome de Dravet ressalta seu grande potencial terapêutico (WHELESS, JW, et al., 2019 E O'BRIEN, TJ, et al., 2022). Contudo, apesar das vantagens potenciais, o CBD enfrenta diversos desafios que impedem sua adoção generalizada. Estes incluem a falta de compreensão detalhada da farmacodinâmica e farmacocinética, a complexidade das interações entre doses e respostas, a escassez de informações sobre sua eficácia a longo prazo para controlar convulsões, o risco de efeitos colaterais e a ausência de orientações especializadas para seu uso terapêutico (REDDY, D. 2023).

Entre os novos medicamentos, o Soticlestat é um possível medicamento em estudo com grande potencial para a Síndrome de Dravet (SD) e a Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG),

com uma redução nas crises de 30,21%. Tais síndromes são encefalopatias epiléticas e da infância, associadas à grave comprometimento do neurodesenvolvimento (HAHN, CD, et al., 2022). Estudos mostraram que a fenfluramina como alternativa medicamentosa para as crises epiléticas refratárias (NABBOUT, R, et al., 2019). Apesar de serem citados como opções terapêuticas, não há um consenso sobre os efeitos de Soticlestat e Fenfluramina, que parecem não produzir uma na evolução das síndromes epiléticas citadas (K. BOROWICZ-REUTT, et al., 2023). Outro fármaco antiepilético para as epilepsias disponível é o levetiracetam, anticonvulsivante com informações ainda não difundidas para a população brasileira, reduzindo mais de 50% as crises. (MANREZA ML, et al., 2021).

Além do exposto, o cenobamate, medicamento derivado de carbamato de tetrazol, mostrou atividade anticonvulsivante de amplo espectro em modelos animais de epilepsia e convulsões, incluindo modelos de sensibilização com pentylenotetrazol e eletrochoque (CHUNG, SS, et al., 2020). Por fim, o Padsevonil (PSL) demonstrou atividade anticonvulsivante, com o objetivo de testar o medicamento em uma população com uma grande lacuna no tratamento, os pacientes com crises epiléticas resistentes a medicamentos (RADEMACHER M, et al., 2022).

Além dos tratamentos medicamentosas e de neuromodulação, as abordagens dietéticas são alternativas terapêuticas para as epilepsias refratárias. A dieta cetogênica (DC), baseada em uma proporção entre 2:1 ou 4:1 de gordura para proteína e carboidratos respectivamente, é uma opção de tratamento não farmacológico para esses pacientes (SCHOELER, NE, et al., 2023). Ainda mais, a dieta Atkins (DA) também surgiu como terapia adjuvante (MANRAL, M, et al., 2023). Toda via, ainda se faz crucial estudos à longo prazo para analisar e compreender os perfis metabólicos dos pacientes com epilepsia para identificar quais restrições alimentares são essenciais para otimizar os benefícios clínicos das dietas (WELLS J, et al., 2020).

Apesar da expansão das opções terapêuticas para os quadros de epilepsia, uma quantidade significativa de pacientes com epilepsia não tem sucesso no controle da doença apesar das abordagens terapêuticas adequadas. Até o momento, não há protocolo quanto as terapias a serem instituídas a pacientes com crises epiléticas resistente a abordagem medicamentosa inicial (CHUNG, S, et al., 2020). O objetivo dessa revisão de literatura foi analisar as opções terapêuticas, sua eficácia e tolerabilidade no contexto das epilepsias refratárias.

2. METODOLOGIA

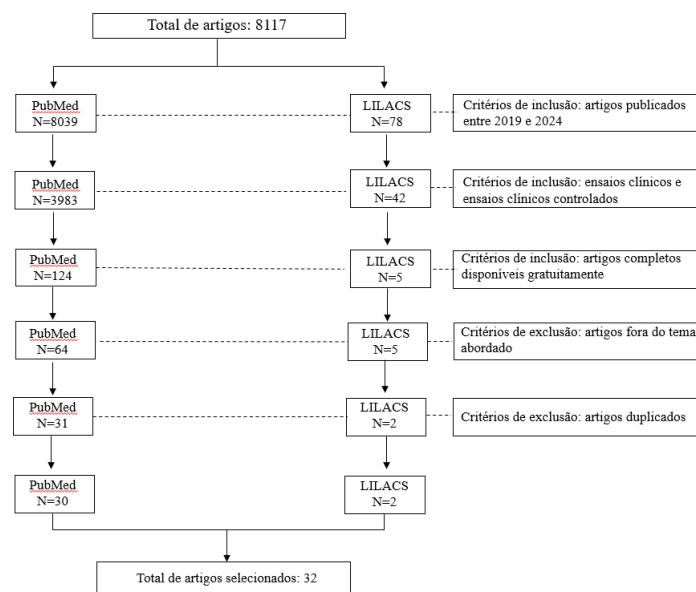
O presente trabalho científico trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi realizada com os descritores “drug resistant epilepsy” e “treatment”, utilizando o operador “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos anos de 2019-2024; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e ensaio clínico controlado. Foram excluídos os artigos fora do tema abordado.

3. RESULTADOS

A busca resultou em um total de 8117 trabalhos. Foram encontrados 8039 artigos na base de dados PubMed, 78 artigos no LILACS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 30 artigos na base de dados PubMed, 2 artigos no LILACS, sendo que 1 artigo foi retirado por estar duplicado entre as plataformas LILACS e PubMed, conforme apresentado na Figura 1.

3478

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e LILACS.



Fonte: SANTOS, PFP, et al, 2025.

Dos 32 estudos selecionados 15 são ensaios clínicos e 17 são ensaios clínicos controlados. Dos artigos selecionados, dez usaram o canabidiol e seus derivados como medicamento alternativo, mostrando-se seguro, bem tolerado, apesar de alguns pacientes apresentarem diarreia e sonolência, e eficaz na redução das crises, com exceção do canabidiol transdérmico, que não se mostrou eficaz. Cinco usaram estimulação cerebral como terapia, a qual se destacou também pela segurança, eficácia e boa tolerabilidade, apesar dos estudos serem com menor amostra, exceto o DBS que apresentou taxas de depressão e queixas de memória após o procedimento. Sete observaram que as dietas funcionam como terapia adjuvante, mostrando-se seguro e com boa tolerabilidade. Dentre os 10 artigos que usaram medicamentos apenas a Fenfluramina, Soticlestat, Cenobamate, Eslicarbazepine e levetiracetam apresentaram benéficos como terapia antiepiléptica, já o Atalureno, Natalizumabe, Padsevonil, Triheptanoína não alcançaram resultados positivos significativos como antiepilépticos.

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme autor, ano de publicação, tamanho da amostra, tratamento e principais conclusões, Vassouras – RJ, 2024.

Autor	Ano	Amostra	Medicamento/Tratamento	Principais conclusões
M. Manral, et al.	2023	160	Dieta Atkins Modificada	O grupo da dieta Atkins demonstrou melhora em todos os aspectos (redução na frequência de convulsões e problemas comportamentais) em comparação com o grupo de controle, ao final do estudo, entretanto, alguns pacientes apresentaram perda de peso e diarreia
J. Peltola, et al.	2023	191	Estimulação cerebral profunda (DBS)	O estudo fornece evidências de que a Estimulação Cerebral Profunda de Núcleos Anteriores (ANT DBS) reduz a frequência de convulsões em pacientes com epilepsia focal resistente a medicamentos com segurança. Porém, pacientes relataram depressão e queixas de memória.
H. Yang, et al.	2023	150	Estimulação transcutânea do nervo vago	O estudo mostrou que a estimulação vagal transcutânea é uma terapia eficaz, segura e com boa tolerabilidade para a epilepsia refratária.
N. Schoeler, et al.	2023	136	Dieta Cetogênica	A dieta cetogênica não diferiu em eficácia e tolerabilidade de uma medicação antiepiléptica adicional, e parece ser segura para uso em bebês com epilepsia

				resistente a medicamentos. A dieta parece ser uma opção de tratamento em bebês cujas crises epiléticas continuam apesar de usadas duas medicações contra convulsões
A. El-Shafie, et al.	2023	40	Dietas cetogênicas	Ambos os tipos comuns de Dieta Cetogênica foram eficazes e toledados para epilepsia refratária, porém, taxas de não adesão e desistência são frequentes.
G. Sarlo, et al	2023	18	Dieta com baixo teor de glutamato	Este estudo sugere que a Dieta com Baixo Teor de Glutamato (LGD) pode ser útil como tratamento adicional antes que a epilepsia se torne resistente a medicamentos, uma abordagem diferente do papel das terapias dietéticas existentes quando a epilepsia já é resistente a medicamentos. Mostrou-se segura e bem tolerada, apesar de alguns efeitos colaterais.
K. Knupp, et al.	2022	263	Fenfluramina	A fenfluramina, em comparação com o placebo, proporcionou uma redução significativamente maior nas crises de quedana LGS e pode ser uma escolha particularmente vantajosa em pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas. Pacientes apresentaram sonolência, fadiga e perda de apetite como principal efeito colateral.
T. O'brien, et al.	2022	188	Canabidiol transdérmico	Não foi observada diferença significativa na eficácia entre o canabidiol e o placebo durante o período de tratamento duplo-cego em adultos. Entretanto, demonstrou segurança, tolerabilidade e aceitabilidade a longo prazo do canabidiol transdérmico.
E. Thiele, et al.	2022	199	Canabidiol	Em pacientes com TSC, o tratamento adicional de CBD a longo prazo foi bem tolerado e reduziu sustentavelmente as convulsões com a maioria dos pacientes/cuidadores relatando melhoraglobal.
C. Hahn, et al	2022	141	Soticlestat	O soticlestat resultou em reduções estatisticamente significativas e clinicamente

				relevantes na frequência de crises em relação ao início do tratamento e apresentou perfil de segurança consistente com estudos anteriores. O medicamento foi bem tolerado, com os principais efeitos colaterais observados foram letargia e constipação.
M. Rademacher, et al.	2022	641	Padsevonil	Não foram alcançados resultados significativos em nenhum grupo de dose de PSL em comparação com o placebo. PSL foi geralmente bem tolerado, e nenhum novo sinal de segurança foi identificado.
E. Hurley, et al.	2022	5	Cannabidivarin (CBDV)	Uma dose de 10 mg/kg/dia de CBDV é segura e bem tolerada nos pacientes pediátricos de Síndrome de Rett e, ainda, sugere melhora no controle das convulsões das crianças com essa síndrome.
P. Striano, et al.	2022	36	Triheptanoína	A triheptanoína não reduziu significativamente a frequência das crises nos pacientes. O tratamento foi associado a eventos gastrointestinais leves a moderados, porém a maioria foi resolvida com redução da dose, interrupção e/ou medicação para tratamento.
Archana, et al.	2022	101	Dieta Atkins vs Levetiracetam	A adição da Dieta de Atkins Modificada (MAD) foi considerada superior ao levetiracetam em crianças com epilepsia resistente a medicamentos não cirúrgica, com predominância de convulsões generalizadas, na obtenção de redução das crises. Ambos os tratamentos foram bem tolerados.
T. Oliveira, et al.	2022	6	Estimulação do nervo vago	Os resultados indicam que a estimulação reduziu a incidência de crises epilépticas com poucos efeitos colaterais relatados, estimulação mostrou-se segura e bem tolerada.
E. Thiele, et al.	2021	225	Canabidiol (CBD)	O CBD reduziu significativamente as convulsões associadas ao Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC) em

				comparação com o placebo. A dosagem de 25 mg/kg/dia apresentou um perfil de segurança melhor do que a dosagem de 50 mg/kg/dia. Pacientes apresentaram sonolência e diarreia como efeitos colaterais, mas foi bem tolerada no geral.
O. Devinsky, et al	2021	15	Atalureno	Não houve diferença entre o atalureno e o placebo, não é uma terapia eficaz para epilepsia refratária a medicamentos.
J. French, et al.	2021	66	Natalizumabe	O natalizumabe, comparado ao placebo, não alterou significativamente a frequência de convulsões em adultos com epilepsia resistente a medicamentos
S. Gupta, et al.	2021	60	Dieta Atkins Modificada vs dieta com Baixo índice glicêmico	O estudo mostrou que a Terapia com Índice Glicêmico Baixo (LGIT) teve redução superior à Dieta de Atkins Modificada (mAD) para o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos. A dieta foi bem tolerada, com o principal efeito colateral letargia.
I. Miller, et al.	2021	199	Dose do Canabidiol oral	O uso do canabidiol como terapia adjuvante em doses de 10 e 20 mg/kg por dia resultou em reduções significativas e clinicamente relevantes na frequência de convulsões em crianças com síndrome de Dravet resistente ao tratamento. A dose de 10 mg/kg por dia mostrou-se mais segura e tolerável. Recomenda-se ajustar o aumento da dose de canabidiol acima de 10 mg/kg por dia com base na eficácia e segurança específicas de cada paciente.
J. Hixson, et al.	2021	96	Eslicarbazepine como segundo ou primeiro medicamento	ESL mostrou eficácia e boa tolerância tanto quando utilizado como terapia adjuvante inicial junto aos antiepiléticos de primeira linha mais comuns, quanto quando empregado posteriormente em pacientes com resistência ao tratamento.
J. French, et al.	2021	149	Cenobamate	A retenção a longo prazo do medicamento demonstrou a segurança e tolerabilidade sustentadas do tratamento

				adjunto em adultos com convulsões focais resistentes ao tratamento
M. Privitera, et al.	2021	396	Canabidiol	O estudo mostrou que houve redução das crises e eventos adversos, demonstrando segurança e tolerabilidade
I. Scheffe, et al.	2021	48	Gel Transdérmico de Canabidiol	Neste estudo, o uso do gel transdérmico de CBD foi considerado seguro e bem tolerado, e mostrou-se eficaz na redução da frequência de auras intensas e/ou convulsões tônico-clônicas.
M. Manreza, et al.	2021	114	Levetiracetam	O levetiracetam demonstrou ser eficaz, seguro, e bem tolerado para crianças e adultos com epilepsia de início focal não controlada.
R. Nabbout et al.	2020	115	Fenfluramina	Demonstrou melhorias significativas na frequência mensal de crises epiléticas em pacientes com síndrome de Dravet cujas condições não estavam adequadamente controladas com outros medicamentos antiepiléticos. A Fenfluramina, no geral, foi bem tolerada.
F. Gil - López, et al.	2020	40	Estimulação do nervo trigêmeo	A terapia é eficaz e bem tolerada no tratamento da epilepsia focal resistente a medicamentos. Os pacientes com epilepsia temporal tendem a responder melhor em comparação com aqueles que têm epilepsia frontal. Contudo, faz-se necessário realizar estudos futuros com amostras maiores para entender melhor o papel da ETNS em comparação com outras técnicas de neuroestimulação.
L. Laux, et al.	2019	607	Canabidiol	O CBD foi considerado como uma opção de tratamento eficaz a longo prazo na Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) ou Síndrome de Dravet (DS), com um perfil de segurança aceitável. Contudo, alguns pacientes relataram sonolência e diarreia, mas bem tolerado
O. Devinsky, et al.	2019	278	Canabidiol	Foi observado que o uso prolongado do CBD foi seguro e resultou em diminuições consistentes e clinicamente

				relevantes na frequência de convulsões em pacientes com Síndrome de Dravet que não respondiam ao tratamento convencional. Apesar dos efeitos poucos colaterais, foi bem tolerado.
H. Gorjipour, et al.	2019	34	Dieta Hipoalergênica	Os dados indicaram que alergias alimentares podem ter um papel no desencadeamento de epilepsias refratárias e em sua resposta ao tratamento adequado. Um ensaio de dieta de eliminação demonstrou uma redução nas crises epiléticas. Foi bem tolerada e segura. No entanto, mais estudos são necessários.
A. Mitelpunkt, et al.	2019	16	Canabidiol	O CBD foi seguro e bem tolerado e demonstrou um potente efeito redutor de crises entre pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento
M. Holmes, et al.	2019	7	Estimulação Elétrica Transcraniana	Esse estudo sugere que o protocolo da estimulação elétrica transcraniana de baixa frequência é seguro, tolerado e eficaz na supressão aguda de descargas epiléticas interictais.

Fonte: SANTOS, PFP, et al. 2025.

3. DISCUSSÃO

Dos estudos observados, o canabidiol e seus derivados, a DBS, a estimulação cerebral transcraniana, estimulação do nervo trigêmeo, estimulação do nervo vago e as dietas foram as principais terapias adjuntas eficazes para o tratamento da epilepsia refratária. Alguns medicamentos também foram vistos como a Fenfluramina, o Cenobamate e o Levetiracetam os quais apresentaram benefícios como terapia antiepilética, já o Atelureno, Natalizumabe, Padsevonil, Triheptanoína não alcançaram resultados positivos significativos como antiepiléticos.

Estudos mostram que a explicação para os efeitos do canabidiol na epilepsia ocorrem devido aos seus possíveis efeitos anti-inflamatórios, antagonismo nos receptores canabinoides, modulação dos canais neuronais e aumento da ação da anandamida. Devido a essas características, o canabidiol está sendo considerado como uma opção terapêutica potencial para

vários distúrbios, incluindo epilepsia (WHELESS, JW, et al., 2019 E O'BRIEN, TJ, et al., 2022), corroborando com o resultado deste estudo.

Acredita-se que neuroestimulação, como a estimulação do nervo trigêmeo, reduz crises, devido ao nervo trigêmeo estar conectado ao tronco encefálico e a outras áreas do cérebro que são cruciais para a inibição de convulsões, como o núcleo do trato solitário, o locus coeruleus e a formação reticular. Pesquisas em animais mostram que a estimulação do nervo trigêmeo e suas estruturas associadas podem reduzir as convulsões (GIL- LOPEZ F, et al., 2020), o que se observa nos resultados analisados neste estudo. Já a VNS, embora seu mecanismo de ação não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que modula o metabolismo cerebral, reduzindo a frequência e duração das crises epiléticas, melhorando ainda a qualidade de vida dos pacientes. (DE OLIVEIRA, T, et al., 2022), o que sustenta os resultados vistos nos artigos. A estimulação elétrica transcraniana, apesar de não ser totalmente elucidado, essa terapêutica faz alterações na plasticidade sináptica dos neurônios glutamatérgicos com receptores N-metil-D-aspartato e até mesmo efeitos não sinápticos, sugerindo reduzir crises (YANG D, et al., 2020), validado, da mesma maneira, nos resultados do estudo.

As dietas são também alternativas. A DC é rica gorduras e baixa em carboidratos, feita para imitar os efeitos da fome no corpo, é uma opção de tratamento não farmacológico para esses pacientes (SCHOELER, NE, et al., 2023). Os efeitos das dietas observadas nesse estudo não pode ser atribuída apenas ao acúmulo de cetonas no cérebro, e diversos mecanismos de ação foram sugeridos. Os ácidos graxos de cadeia média, como o ácido decanoico, pareceram aumentar a função mitocondrial dos neurônios ao promover a proliferação das mitocôndrias. Além disso, o ácido decanoico tem demonstrado possuir efeitos anticonvulsivos. Em crianças mais novas (menores de 2 anos), há indicações de que a transição para a oxidação de ácidos graxos acontece mais facilmente do que em crianças mais velhas (com 2 anos ou mais) (SCHOELER, NE, et al., 2023), sua funcionalidade como terapia antiepilética foi apoiada pelos resultados dos artigos, porém, ainda é preciso buscar a base bioquímica dessa eficácia. Ainda mais, a DA foi considerada também como terapia adjuvante, com o objetivo oferecer maior palatabilidade e flexibilidade com uma proporção de 1:1 de gordura para carboidratos e proteínas. Portanto, a DA é uma opção menos restritivas à DC, pois a proteína e as calorias não são restritas (MANRAL, M, et al., 2023), como mostrado nos resultados estudados.

Outro fármaco antiepilético estudado foi o levetiracetam, anticonvulsivante de amplo espectro, com mecanismo único que demonstra ser eficaz e seguro no tratamento de adultos e

crianças com epilepsia focal refratária (MANREZA ML, et al., 2021). O que se mostrou verdadeiro no artigo, contudo, o levetiracetam não mostrou ser eficaz clinicamente nem ofereceu uma relação custo-benefício favorável quando comparado ao valproato, porém é uma ótima opção para mulheres jovens, devido aos poucos efeitos teratogênicos. (MARSON, A, et al., 2021).

A fenfluramina atua de forma única entre os medicamentos antiepiléticos. Estudos pré-clínicos sugerem que ela tem uma dupla ação farmacológica: aumenta a atividade de certos receptores de serotonina e modula positivamente os receptores σ -1. Isso pode ajudar a reduzir a atividade convulsiva, restaurando um equilíbrio entre a inibição mediada pelo GABA e a excitação glutamatérgica. Essa atividade dual também pode melhorar aspectos não relacionados a convulsões, como a função executiva. Esses mecanismos de ação únicos podem representar uma nova opção de tratamento para pacientes com LGS (KNUPP, KG, et al., 2022). Os resultados dos artigos foram coerentes com os estudos pré-clínicos, mostrando-se, dessa forma, eficaz no tratamento adjunto da epilepsia refratária.

A eficácia do Soticlestat, um medicamento inovador que atua como um inibidor seletivo da colesterol 24-hidroxilase (CH₂₄H), atualmente em fase de desenvolvimento como possível tratamento para a SD e a SLG (HAHN, CD, et al., 2022), foi evidenciada pelo presente estudo devido à CH₂₄H desempenhar um papel importante na regulação do colesterol no cérebro, convertendo-o em 24S-hidroxicolesterol (24HC). Estudos pré-clínicos mostraram que o tratamento com soticlestat reduz os níveis de 24HC no cérebro e diminui a hiperexcitabilidade ao suprimir os níveis elevados de glutamato extracelular. Além disso, o 24HC possui diversas atividades neuromodulatórias, incluindo a modulação positiva dos receptores de N-metil-D-aspartato e a sinalização inflamatória. Assim, a inibição da CH₂₄H pode diminuir a sinalização glutamatérgica por meio de múltiplos mecanismos. Em estudos clínicos de fase I, o soticlestat reduziu de forma dose-dependente os níveis plasmáticos de 24HC em voluntários saudáveis. Em um ensaio clínico de fase Ib/2a em adultos com Epilepsias de Início na Infância e na Adolescência, o soticlestat, como terapia adjuvante, apresentou um perfil de segurança semelhante ao observado em estudos com voluntários saudáveis. Além disso, reduziu os níveis de 24HC no plasma em comparação com o placebo e foi associado a uma redução na frequência mediana de convulsões ao longo do estudo (HAHN, CD, et al., 2022).

O cenobamate também se mostrou como opção, com o mecanismo de ação objetivando diminuir a disparidade neuronal repetitiva ao inibir as correntes de sódio voltagem-

dependentes. Um estudo de prova de conceito evidenciou que o cenobamate suprime a resposta fotoparoxismal em pacientes com epilepsia fotossensível. (CHUNG, SS, et al., 2020). Apoiando, dessa maneira, os resultados desse estudo, sendo eficaz devido ao seu mecanismo de ação que inclui a redução da atividade neuronal repetitiva, promovendo a inativação rápida e lenta dos canais de sódio e inibindo a componente persistente da corrente de sódio. Além disso, o cenobamato atua como modulador alostérico positivo em seis subtipos do canal iônico GABA (FRENCH, JA, et al., 2021).

O Atalureno, o Natalizumabe, o Padsevonil e a Triheptanoína não apresentaram resultados positivos como medicamento antiepilético. O Natalizumabe, é um medicamento aprovado para tratar a esclerose múltipla, que funciona reduzindo a disfunção da barreira hematoencefálica. O presente estudo sugere que essa redução pode elevar o limiar de convulsões, diminuindo sua recorrência, e, com isso, a redução das convulsões diminuiria a inflamação neurogênica causada pelas próprias crises, quebrando o ciclo de danos na barreira hematoencefálica, neuroinflamação e crises epiléticas (FRENCH, JA, et al., 2021). Contudo, a amostra reduzida no estudo pode ter limitado a capacidade de detectar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam natalizumabe e placebo. Além disso, a proporção de participantes com crises tônico-clônicas observadas durante o período basal foi maior no grupo placebo, o que pode ter diminuído o impacto percebido do natalizumabe. Apesar de não atingir o critério de eficácia pré-estabelecido, não foram encontradas questões de segurança inesperadas. As evidências de mecanismo de ação consistente sugerem que é válido continuar investigando agentes que visem processos inflamatórios específicos do sistema nervoso central para o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos (FRENCH, JA, et al., 2021). Já o Padsevonil, desenvolvido com mecanismos terapêuticos tanto pré quanto pós-sinápticos, devido à falta de dados suficientes e bem controlados sobre a eficácia do PSL para obter a autorização de mercado, o patrocinador optou por interromper o desenvolvimento do medicamento. Consequentemente, os ensaios clínicos de fase 3 e de extensão de rótulo aberto foram encerrados. A interrupção precoce desses ensaios reduziu sua capacidade de detectar diferenças significativas. Contudo, mesmo se o ensaio tivesse sido concluído com o número total de participantes, seria improvável observar uma melhora substancial com o PSL (RADEMACHER, M, et al., 2022). Ademais, o Atalureno é um composto inovador da classe 1,2,4-oxadiazol, ligado a duas estruturas anelares: fluorobenzeno e ácido benzoico ($C_{15}H_9FN_2O_3$). Esse composto promove a leitura de códons de parada

prematturos e aumenta a expressão de proteínas em estudos com animais e humanos. Atalureno tem um perfil de segurança favorável e é aprovado para tratar a distrofia muscular de Duchenne causada por mutações nonsense em mais de 30 países. Entretanto, não diminuiu a frequência das convulsões nem trouxe melhorias na função cognitiva, motora, comportamental ou na qualidade de vida dos participantes com Síndrome de Dravet (DS) e Síndrome de Rett (CDD) causadas por variantes nonsense. O estudo foi limitado pelo pequeno tamanho da amostra e pela duração de tratamento de 12 semanas, que pode ser insuficiente para detectar um efeito modificador da doença (DEVINSKY, O, et al., 2021). Dessa forma, o medicamento não se mostrou efetivo como antiepiléptico como se pensava no artigo.

A triheptanoína pareceu ser uma opção para pacientes com Glut1DS frequentemente precisam de uma terapia alternativa à dieta cetogênica (KD), que é difícil de tolerar e seguir. A triheptanoína, aprovada nos EUA em junho de 2020, é um triglicerídeo de cadeia média composto por três ácidos graxos de 7 carbonos. É usada como fonte de calorias e ácidos graxos para tratar distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (LC-FAODs). A triheptanoína é metabolizada em heptanoato e corpos cetônicos C4 e C5, fornecendo uma fonte alternativa de energia para o cérebro e suportando a gliconeogênese e a reposição de intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico (STRIANO, P, et al., 2021). Entretanto, a

3488

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos indicaram que o canabidiol e seus derivados, a estimulação cerebral profunda, a estimulação cerebral transcraniana, a estimulação do nervo trigêmeo, a estimulação do nervo vago são eficazes e bem tolerados como opção terapêutica. As dietas cetogênicas, apesar de difíceis de seguir, mostraram-se eficazes devido aos seus diversos mecanismos de ação, incluindo o aumento da função mitocondrial dos neurônios e os efeitos anticonvulsivos do ácido decanoico. Medicamentos como fenfluramina, cenobamate também mostraram benefícios. O levetiracetam especialmente em mulheres jovens devido aos seus poucos efeitos teratogênicos. Por outro lado, atalureno, natalizumabe, padsevonil e triheptanoína não demonstraram eficácia significativa como antiepilépticos. A triheptanoína, apesar de ser uma alternativa para pacientes com Glut1DS, não foi eficaz conforme esperado. Portanto, apesar de várias terapias adjuntas e medicamentos mostrarem-se eficazes, há uma necessidade contínua de explorar novas opções terapêuticas para pacientes com epilepsia refratária.

REFERÊNCIAS

1. **ARCHNA, A. et al.** Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: a randomized open-label study. *Seizure*, London, United Kingdom, v.103, p.61–67, 2022.
2. **BOON, P. et al.** Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.48, n.8, p.1551–1560, 2007.
3. **BOROWICZ-REUTT, K. et al.** Genetic background of epilepsy and antiepileptic treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, Switzerland, v.24, n.22, p.16280, 2023.
4. **CHUNG, S.S. et al.** Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, Minneapolis, United States, v.94, n.22, p.e2311–e2322, 2020.
5. **DE OLIVEIRA, T. et al.** Reducing VNS stimulation parameters: is it safe? *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia*, São Paulo, Brasil, v.41, n.1, p.19–25, 2022.
6. **DEVINSKY, O. et al.** Ataluren for drug-resistant epilepsy in nonsense variant-mediated Dravet syndrome and CDKL5 deficiency disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, Hoboken, United States, v.8, n.3, p.639–644, 2021.
7. **DEVINSKY, O. et al.** Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.60, n.2, p.294–302, 2018.
8. **EL-SHAFIE, A.M. et al.** Impact of two ketogenic diet types in refractory childhood epilepsy. *Pediatric Research*, New York, United States, v.94, n.6, p.1–12, 2023.
9. **FRENCH, J.A. et al.** Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.62, n.9, p.2142–2150, 2021.
10. **FRENCH, J.A. et al.** Safety and efficacy of natalizumab as adjunctive therapy for people with drug-resistant epilepsy: a phase 2 study. *Neurology*, Minneapolis, United States, v.97, n.18, p.e1757–e1767, 2021.
11. **GIL-LÓPEZ, F. et al.** External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: a randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, Amsterdam, Netherlands, v.13, n.5, p.1245–1253, 2020.
12. **GORJIPOUR, H. et al.** Hypoallergenic diet may control refractory epilepsy in allergic children: a quasi experimental study. *Scientific Reports*, London, United Kingdom, v.9, n.1, p.6895–6902, 2019.
13. **GUPTA, S. et al.** Modified Atkins diet vs low glycemic index treatment for drug-resistant epilepsy in children: an open label, randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, New Delhi, India, v.58, n.9, p.815–819, 2021.

14. **HAHN, C.D. et al.** A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of soticlestat as adjunctive therapy in pediatric patients with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome (ELEKTRA). *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.63, n.10, p.2671-2683, 2022.
15. **HIXSON, J. et al.** Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as a first or later adjunctive therapy in patients with focal seizures. *Epilepsy Research*, Amsterdam, Netherlands, v.171, p.106561, 2021.
16. **HOLMES, M.D. et al.** Safety of slow-pulsed transcranial electrical stimulation in acute spike suppression. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, Hoboken, United States, v.6, n.12, p.2579-2585, 2019.
17. **HURLEY, E.N. et al.** Efficacy and safety of cannabidivarin treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: a phase 1 clinical trial. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.63, n.7, p.1736-1747, 2022.
18. **KNUPP, K.G. et al.** Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, Chicago, United States, v.79, n.6, p.554-564, 2022.
19. **KWAN, P. et al.** Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.51, n.6, p.1069-1077, 2010.
20. **LAUX, L.C. et al.** Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: expanded access program results. *Epilepsy Research*, Amsterdam, Netherlands, v.154, p.13-20, 2019.
21. **MANRAL, M. et al.** Safety, efficacy, and tolerability of modified Atkins diet in persons with drug-resistant epilepsy. *Neurology*, Minneapolis, United States, v.100, n.13, p.e1376-e1385, 2023.
22. **MANREZA, M.L. et al.** Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, São Paulo, Brasil, v.79, n.4, p.290-298, 2021.
23. **MARSON, A. et al.** The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy. *The Lancet*, London, United Kingdom, v.397, n.10282, p.1375-1386, 2021.
24. **MILLER, I. et al.** Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome. *JAMA Neurology*, Chicago, United States, v.77, n.5, p.613-621, 2020.
25. **MITELPUNKT, A. et al.** The safety, tolerability, and effectiveness of PTL-101, an oral cannabidiol formulation, in pediatric intractable epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, Amsterdam, Netherlands, v.98, p.233-237, 2019.

26. **NABBOUT, R. et al.** Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens. *JAMA Neurology*, Chicago, United States, v.77, n.3, p.300–309, 2020.
27. **O'BRIEN, T.J. et al.** Adjunctive transdermal cannabidiol for adults with focal epilepsy: a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, Chicago, United States, v.5, n.7, p.e2220189, 2022.
28. **PELTOLA, J. et al.** Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug-resistant epilepsy in the MORE multicenter patient registry. *Neurology*, Minneapolis, United States, v.100, n.18, p.e1852–e1865, 2023.
29. **PRIVITERA, M. et al.** Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: analysis from two randomized controlled trials. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.62, n.5, p.1130–1140, 2021.
30. **RADEMACHER, M. et al.** Efficacy and safety of adjunctive padsevonil in adults with drug-resistant focal epilepsy: results from two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia Open*, Hoboken, United States, v.7, n.4, p.758–770, 2022.
31. **REDDY, D.S.** Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. *Experimental Neurology*, Amsterdam, Netherlands, v.359, p.114237, 2022.
32. **SARLO, G.L. et al.** Investigation of the low glutamate diet as an adjunct treatment for pediatric epilepsy: a pilot randomized controlled trial. *Seizure*, London, United Kingdom, v.106, p.138–147, 2023.
33. **SCHEFFER, I.E. et al.** Safety and tolerability of transdermal cannabidiol gel in children with developmental and epileptic encephalopathies: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Network Open*, Chicago, United States, v.4, n.9, p.e2123930, 2021.
34. **SCHOELER, N.E. et al.** Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK multicentre open-label randomized clinical trial. *The Lancet Neurology*, London, United Kingdom, v.22, n.12, p.1113–1124, 2023.
35. **SLAGHT, S.J.; NASHEF, L.** An audit of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) in epilepsy. *Seizure*, London, United Kingdom, v.52, p.60–62, 2017.
36. **STRIANO, P. et al.** A randomized, double-blind trial of triheptanoin for drug-resistant epilepsy in glucose transporter I deficiency syndrome (Glut1DS). *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.63, n.7, p.1748–1760, 2022.
37. **THIELE, E.A. et al.** Add-on cannabidiol treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex. *JAMA Neurology*, Chicago, United States, v.78, n.3, p.285–292, 2021.
38. **THIELE, E.A. et al.** Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label extension trial. *Epilepsia*, Hoboken, United States, v.63, n.2, p.426–439, 2021.

39. **WELLS, J. et al.** Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, Basel, Switzerland, v.12, n.6, p.1809–1828, 2020.
40. **WHELESS, J.W. et al.** Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. *CNS Drugs*, Auckland, New Zealand, v.33, n.6, p.593–604, 2019.
41. **YANG, D. et al.** Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: a randomized double-blind sham-controlled multicenter study. *Brain Stimulation*, Amsterdam, Netherlands, v.13, n.1, p.109–116, 2020.
42. **YANG, H. et al.** Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (ta-VNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized double-blind clinical trial. *Neurotherapeutics*, New York, United States, v.20, n.3, p.870–880, 2023.