

Retigabina (Trobalt[®], GlaxoSmithKline) como tratamento auxiliar de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em adultos com epilepsia

Epilepsia é um transtorno cerebral recorrente que afeta pessoas de todas as idades. Cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia, quase 80% delas estão nas regiões em desenvolvimento. Medo, má compreensão, discriminação e estigma social acompanham a epilepsia por séculos. Atualmente, em muitos países, a epilepsia ainda pode impactar a qualidade de vida das pessoas acometidas e suas famílias. Para as pessoas com epilepsia, o risco de morte prematura é maior, de duas a três vezes, que na população geral¹.

A epilepsia é caracterizada por convulsões recorrentes, que são breves episódios de agitação involuntária envolvendo uma parte do corpo (parciais) ou o corpo inteiro (generalizadas); por vezes, é acompanhada de perda da consciência e do controle dos esfíncteres do intestino ou da bexiga. Os episódios resultam de descargas elétricas excessivas em um grupo de células, em diferentes partes do cérebro. As convulsões podem variar de breves lapsos de atenção ou tremores musculares, a graves e prolongadas. As convulsões também podem variar em frequência, de menos de uma ao ano até muitas ao dia¹. Uma convulsão isolada não é evidência suficiente de epilepsia, pois até 10% das pessoas no mundo têm uma convulsão ao longo da vida; epilepsia é definida por duas ou mais convulsões não provocadas¹.

As características das convulsões variam e dependem da localização em que o transtorno se inicia no cérebro e o quanto ele se espalha. Podem ocorrer sintomas temporários, tais como perda da consciência, distúrbios do movimento, sensoriais (incluindo visão, audição e paladar), humor ou função mental¹.

Pessoas com convulsões tendem a ter mais problemas físicos (tais como fraturas e hematomas), além de maior propensão a outras doenças ou questões psicossociais e condições como ansiedade e depressão¹.

A prevalência estimada de epilepsia ativa (convulsões contínuas ou a necessidade de tratamento) na população geral, em países em desenvolvimento, é entre 6 e 10 por 1.000. Em tais regiões, a incidência da doença é quase o dobro da observada nos países desenvolvidos, em razão do maior risco de experimentar condições que podem levar à lesão cerebral permanente¹.

O tipo mais comum de epilepsia, que atinge seis em cada dez pessoas com o transtorno, é chamado epilepsia idiopática, a qual não tem causa identificável. Em muitos casos, tem origem genética¹.

Epilepsia com uma causa conhecida é chamada de epilepsia secundária, ou epilepsia sintomática. Suas principais causas são¹:

- dano cerebral por lesão pré-natal ou perinatal (perda de oxigênio ou trauma durante o nascimento, baixo peso ao nascer);
- anormalidades congênitas ou condições genéticas associadas a malformações cerebrais;
- traumatismo craniano;
- acidente vascular cerebral (AVC), com interrupção da oxigenação do cérebro;
- infecção no cérebro, como meningite, encefalite, neurocisticercose;
- tumor no cérebro.

Estima-se que até 70% das crianças com diagnóstico recente e adultos com epilepsia podem ser tratados com sucesso (completo controle das convulsões) com fármacos antiepilépticos. Após dois a cinco anos de tratamento bem sucedido, os fármacos podem

ser retirados em cerca de 70% das crianças e 60% dos adultos, sem recidiva. Tratamento cirúrgico pode ser benéfico para pacientes refratários a tratamentos farmacológicos¹.

Embora não seja possível prevenir a epilepsia idiopática, as causas conhecidas da epilepsia secundária podem ser prevenidas. A prevenção de traumatismo craniano é a forma mais efetiva para se evitar epilepsia pós-traumática. Adequado cuidado perinatal pode reduzir novos casos de epilepsia causada por lesão no nascimento. Considerando-se que infecções no sistema nervoso central são causas comuns de epilepsia em áreas tropicais, a eliminação de parasitas nesses ambientes e educação sobre como evitar infecções podem ser efetivas para reduzir a incidência de epilepsia no mundo, por exemplo, aquela associada à neurocisticercose¹.

O principal objetivo do tratamento é reduzir o impacto da condição sobre os pacientes e suas famílias. Isto inclui reduzida qualidade de vida e diminuídas oportunidades para conduzir veículos e participar de atividades sociais².

O tratamento da epilepsia deveria ser iniciado com um único fármaco, aumentando a dose gradualmente, até que haja controle das convulsões ou que ocorram efeitos adversos intoleráveis. Se as convulsões persistirem, deve-se prescrever um fármaco alternativo de segunda linha, como monoterapia, antes de considerar o uso de dois fármacos em associação. Quando empregados para o tipo adequado de convulsão, os antiepilépticos são equivalentes em eficácia. A escolha do fármaco é usualmente fundamentada em fatores como a facilidade de uso, efeitos adversos, interações com outros fármacos, presença de comorbidades e custo³.

Atualmente, há diversos fármacos antiepilépticos disponíveis para o tratamento de convulsões de início parcial e cerca de 60% das pessoas necessitam apenas de monoterapia. O restante requer terapia auxiliar com a combinação de antiepilépticos².

Retigabina (chamada de ezogabina nos EUA) é um ativador dos canais de potássio. O fármaco reduz o grau de despolarização necessário para abrir o canal. Como resultado, o canal abre mais rápido e permanece

aberto por mais tempo⁴. Isto estabiliza o potencial de repouso da membrana e controla a excitabilidade elétrica nos neurônios².

Foram encontrados dois ensaios clínicos controlados fase III, RESTORE 1⁵ (n = 306) e RESTORE 2⁶ (n = 539), que avaliaram a eficácia e a segurança da retigabina *versus* placebo. As pessoas recrutadas nos estudos tinham idade média de cerca de 37 anos e história de epilepsia de cerca de 22 anos, a maioria deles tomava dois ou mais antiepilépticos na ocasião do recrutamento. Em ambos os estudos, foram adotados dois desfechos primários, para atender exigências de duas agências regulatórias: i. porcentagem de mudança da frequência total de convulsões parciais em 28 dias, do início do estudo até o final da fase de manutenção (*Food and Drug Administration - FDA, EUA*); ii. índice de resposta - definido como a proporção de pacientes que experimentaram pelo menos 50% de redução da frequência total de convulsões parciais em 28 dias, do início do estudo até o final da fase de manutenção (*European Medicines Agency - EMA, União Europeia*). Um dos desfechos secundários foi a proporção de pacientes livres de convulsão. No RESTORE 1, comparou-se retigabina 1.200 mg (400 mg, três vezes ao dia) com placebo. A etapa duplo-cego do estudo teve duração de 18 semanas, dividida em duas fases: fase de titulação da dose (6 semanas) e fase de manutenção (12 semanas). Houve maior proporção de pacientes do grupo retigabina do que do grupo placebo que alcançou o índice de resposta 44,4% *versus* 17,8%; $p < 0,001$; NNT 3 (6 - 3). Houve maior perda e abandono no grupo retigabina (37%) do que no grupo placebo (16%)⁵.

No RESTORE 2, comparou-se retigabina 600 mg (200 mg, três vezes ao dia) e 900 mg (300 mg, três vezes ao dia) com placebo. A etapa duplo-cego do estudo teve duração de 16 semanas: fase de titulação da dose (4 semanas) e fase de manutenção (12 semanas). Houve maior proporção de pacientes dos grupos tratados com retigabina do que do grupo placebo que alcançou o índice de resposta [33,7%, NNT 6 (14 - 4); 39,1%, NNT 4 (8 - 3) e 17,3%, respectivamente, $p < 0,001$]. Houve maior perda e abandono nos grupos

tratados com retigabina (25% e 32%, respectivamente) do que no grupo placebo (15%)⁶. Em ambos os estudos, a diferença entre os grupos quanto à proporção de pacientes livres de convulsões não obteve significância estatística quando consideradas as fases de titulação e manutenção^{5,6}.

Quanto aos efeitos adversos, considerando os estudos RESTORE 1, RESTORE 2 e um estudo fase IIb⁷ (n total = 1.240), as taxas de efeitos adversos sérios foram de 5,9% no grupo placebo e 8,2%, 6,6% e 11,2%, nos grupos da retigabina 600, 900 e 1.200 mg/dia, respectivamente. Os efeitos adversos mais comuns e dependentes da dose, observados durante o tratamento com retigabina, foram: tontura (23%), sonolência (22%), estado de confusão (9%), tremor (8%), coordenação anormal (7%), perda de memória (6%), transtorno da fala (5%), visão borrada (5%), transtorno da marcha (4%), afasia (4%), distúrbio de equilíbrio (4%) e constipação (3%). Tontura foi a razão mais comum para descontinuação da retigabina².

Nos estudos considerados neste texto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre retigabina e placebo para os desfechos de qualidade de vida (considerados como secundários nos estudos); portanto, este benefício permanece incerto. Além disso, a titulação usualmente mais lenta na prática clínica, comparada com a titulação forçada usada nos ensaios clínicos, implica que os resultados obtidos nesses estudos não necessariamente representam os desfechos que seriam observados na prática clínica. Também não foi alcançado o índice de resposta exigido pela EMA².

Com base nas evidências disponíveis, sugere-se que a retigabina seja reservada aos pacientes que já tenham tentado carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio e topiramato, sem obter benefício².

Referências

1. World Health Organization. Media Centre: Epilepsy. Fact sheet N° 999, October 2012. [citado em 16.04.2013]. Disponível em: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs999/en/>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Retigabine for the adjunctive treatment of partial onset seizures in epilepsy. NICE technology appraisal guidance 232. Issue date: July 2011. [citado em 19.04.2013]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13516/55426/55426.pdf>
3. Treatment Guidelines from The Medical Letter®: Drugs for Epilepsy. The Medical Letter 2013 February; 11(126): 9-18.
4. Ezogabine (*Potiga*) for Epilepsy. The Medical Letter 2012 August; 54(1397): 65-67.
5. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EMT, Shin P, Hall S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555-1563.
6. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817-1824.
7. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68: 1197-1204.