

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

A adesão ao tratamento em pacientes com Epilepsia

Nathalia Marins de Azevedo

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra Tânia Marcourakis

São Paulo

2021

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por todo suporte e amor que me deram todos esses anos. Sem eles nada disso seria possível. Aos meus amigos que estiveram ao meu lado durante toda a jornada da universidade e continuarão por toda a vida. E claro, a Tânia que me acolheu como minha tutora no primeiro semestre e aceitou me acompanhar neste grande desafio que é o TCC. Obrigada por tudo.

Não há assunto tão velho que não possa ser dito algo de novo sobre ele.

(Dostoiévski)

SUMÁRIO

| | Pág. |
|--------------------------------|------|
| Lista de Abreviaturas | 1 |
| RESUMO..... | 2 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 3 |
| 2. OBJETIVOS..... | 17 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 17 |
| 4. RESULTADOS e DISCUSSÃO..... | 19 |
| 5. CONCLUSÃO..... | 32 |
| 6. BIBLIOGRAFIA..... | 33 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| ILAE | <i>International League Against Epilepsy</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| MESH | <i>Medical Subject Headings</i> |
| BMQ | <i>Brief Medication Questionnaire</i> |
| MGT | <i>Morisky-Green Test</i> |
| CONATRAM | Conselho Nacional de Trânsito |
| CNH | Carteira Nacional de Habilitação |
| AAE | Agentes Antiepilépticos |
| EGI | Epilepsias Generalizadas Idiopáticas |
| AVE | Acidente Vascular Encefálico |
| EEG | Eletroencefalograma |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| ENV | Estimulação do Nervo Vago |
| DC | Dieta Cetogênica |

RESUMO

AZEVEDO, N. M. **A adesão ao tratamento em pacientes com Epilepsia.** 2021. no. 1146-21-1º Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: Epilepsia, adesão, tratamento farmacológico.

INTRODUÇÃO: A Epilepsia é uma doença de incidência global com maior prevalência em países em desenvolvimento. Estima-se que 70 milhões de pessoas sejam acometidas mundialmente. Apesar da existência de diversos medicamentos para o seu tratamento e o relativo baixo custo deles, existe um grande desafio quanto à adesão dos pacientes ao tratamento. Estudos mostram que a não-adesão pode chegar a mais de 90% dos pacientes. O tratamento medicamentoso é capaz de controlar as crises em cerca de 70% dos pacientes e uma vez que não seja seguido conforme o prescrito, a melhora do paciente é colocada em risco. Diversos fatores influenciam a adesão ao tratamento, além de existirem intervenções com a finalidade de melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento para epilepsia. **OBJETIVO:** Avaliar os fatores que influenciam a não-adesão ao tratamento da epilepsia, os efeitos da não-adesão e estratégias para aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento da epilepsia. **MATERIAL E MÉTODOS:** Análise bibliográfica de artigos publicados nos últimos 10 anos encontrados no Pubmed utilizando como palavras-chave os termos: *Adherence, Non-adherence, Compliance, Seizure Disorder, Epilepsy e Convulsion*. Foram avaliados, índices de adesão ao tratamento, fatores que influenciam a adesão além de possíveis intervenções para ampliar a adesão dos pacientes ao tratamento de epilepsia. **RESULTADOS:** A baixa adesão a epilepsia se mostra um problema no mundo inteiro, alguns dos fatores que podem ser relacionados a não-adesão são a presença ou medo de efeitos adversos, estigma da doença e não acreditar na necessidade do tratamento. Existem diversas intervenções descritas na literatura para melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento de epilepsia. **CONCLUSÃO:** A epilepsia é uma doença complexa. Diversos fatores interferem na adesão ao tratamento. Pode-se citar o quanto o paciente acredita na necessidade do tratamento, a presença de efeitos adversos e esquecimento de tomar a medicação. Medidas educacionais e comportamentais podem melhorar a adesão ao tratamento. A utilização de aplicativos para monitorar e estimular a adesão ao tratamento tem se mostrado uma ferramenta interessante e com muito potencial a ser explorado. O farmacêutico possui um papel importante na adesão do paciente ao tratamento e existem estudos na literatura que exploram esse tópico.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia acomete cerca de 70 milhões de pessoas pelo mundo, sendo que cerca de 80% destes residem em países em desenvolvimento. É uma doença que acompanha a humanidade desde seus primórdios. Relatos de pessoas acometidas pela doença existem desde a pré-história. Pelo decorrer da humanidade, a epilepsia carregou um constante estigma sendo considerada uma doença sagrada na Grécia antiga e que seus portadores eram impuros e contagiosos na Roma antiga [1]. Essa doença é caracterizada por crises epiléticas recorrentes, sendo estas definidas por John Jackson como “alterações cerebrais causadas por uma descarga excessiva e síncrona de um grupo de neurônios” [1].

O tratamento pode ser feito por meios medicamentosos ou não-medicamentosos. Existem diversos medicamentos, com diferentes mecanismos de ação que são indicados de acordo com o tipo de crise do paciente. Estudos mostram que esses medicamentos são capazes de controlar as crises epiléticas em cerca de 70% dos pacientes. Os tratamentos não-medicamentosos vão desde cirurgias às dietas específicas [3, 20].

Apesar da existência de métodos de diagnóstico (Eletroencefalograma, Ressonância magnética, Tomografia computadorizada, etc), de diversos medicamentos para tratamento, e de ser uma doença amplamente conhecida na sociedade, há um grande desafio ao se tratar pacientes epiléticos: a adesão ao tratamento. De fato, a melhora das crises está diretamente relacionada à adesão do paciente ao tratamento e isso pode se mostrar uma grande barreira.

A adesão ao tratamento pode ser definida como até que ponto um paciente age de acordo com o intervalo e dose prescritas de um tratamento. Estudos mostram que a não adesão ao tratamento pode variar de 26 a 95,4%. Fatores como situação socioeconômica, presença de efeitos adversos, sexo, idade, entre outros, explicam esta grande variação e mostram a importância deles na relação do paciente com o tratamento [3, 4]. A não adesão ao tratamento está associada ao aumento na frequência das crises, maior risco de hospitalização e custo do

tratamento, além de aumentar o risco de morte do paciente [29]. Diversas intervenções podem ser realizadas em pacientes com epilepsia que visam aumentar sua adesão ao tratamento. Entre elas, destacam-se as intervenções educacionais e comportamentais [28].

1.1 A Doença

A definição de 2014 da epilepsia pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) é de que a epilepsia é uma doença encefálica, sendo necessárias as seguintes condições para seu diagnóstico:

- a. No mínimo duas crises epiléticas, não provocadas que ocorram em um intervalo maior do que 24h;
- b. Uma crise, não provocada, com probabilidade de ocorrência de outras crises que seja similar ao risco geral de recorrência (que precisa ser de ao menos 60%) que se tem após duas crises não provocadas, que venham a ocorrer na próxima década.
- c. Diagnóstico de uma das síndromes epiléticas.

Importante ressaltar que o “não provocadas” citados nos itens a. e b. da definição se refere à ausência de um fator que possa ser removido. Por exemplo, uma crise epilética que é desencadeada por uma concussão não pode ser considerada no momento do diagnóstico da epilepsia. Ainda, risco de recorrência, citado no item b. da definição leva em consideração situações específicas do paciente que quando combinadas com a apresentação de uma crise não provocada dá indícios de que o risco de recorrência é alto. Um exemplo que pode ser citado é o de um paciente que apresente uma crise epilética em um período inferior a um acidente vascular encefálico (AVE). Na maioria das vezes o risco de recorrência não é conhecido [1, 14].

Utiliza-se o termo “resolução” e não “cura” da epilepsia. Entende-se que a cura de uma doença só é atingida quando o risco de desenvolvê-la novamente não é maior do que o risco basal de desenvolvimento, no resto da população, o que não é o caso para pessoas que em algum momento foram diagnosticadas com epilepsia. Cabe ainda dentro da definição, que a epilepsia só pode ser

considerada resolvida em indivíduos que tenham apresentado um período de no mínimo 10 anos sem crises e que não tenham feito uso de farmacoterapia antiepiléptica nos últimos 5 anos. E para pacientes que haviam sido diagnosticados com alguma síndrome epiléptica idade dependente, como a síndrome de Ausência da Infância, que já tenham ultrapassado a idade limite. Além disso, o risco de recorrência existente após a apresentação de uma crise não provocada apresenta diminuição com o passar do tempo, mas nunca chega a atingir o valor de risco da população que nunca apresentou crises [14].

1.2 Classificação e Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia se dá em 3 níveis de investigação. Primeiro, deve-se avaliar o tipo de crise apresentada, que pode ser dividida em focal, generalizada ou desconhecida. Depois, avalia-se o tipo de epilepsia apresentada, podendo ser dividida em focal, generalizada, combinada ou desconhecida. O último nível de diagnóstico, que muitas vezes não pode ser atingido, é o das síndromes epiléticas no qual o diagnóstico pode ser feito de maneira específica com as diversas síndromes reconhecidas. A **Figura 1** mostra uma adaptação do esquema de classificação de epilepsias, desenvolvido pela ILAE de 2017, que é a classificação mais atual utilizada internacionalmente para o manejo da doença [13].

Ainda durante o diagnóstico é importante considerar a etiologia da doença, nas três etapas de classificação. Além disso, a ILAE também reitera a importância de se avaliar os riscos de comorbidades como dificuldade de aprendizado, manifestações psiquiátricas, deficiência intelectual e até mesmo o risco de mortalidade associado à doença. O termo “Desconhecida” é utilizado quando não se consegue determinar se a crise ou tipo de epilepsia é focal ou generalizada. Essa indeterminação ocorre por falta de dados, que pode ser por falta de acesso aos exames diagnósticos de imagem ou mesmo por exames com resultados inconclusivos [13].

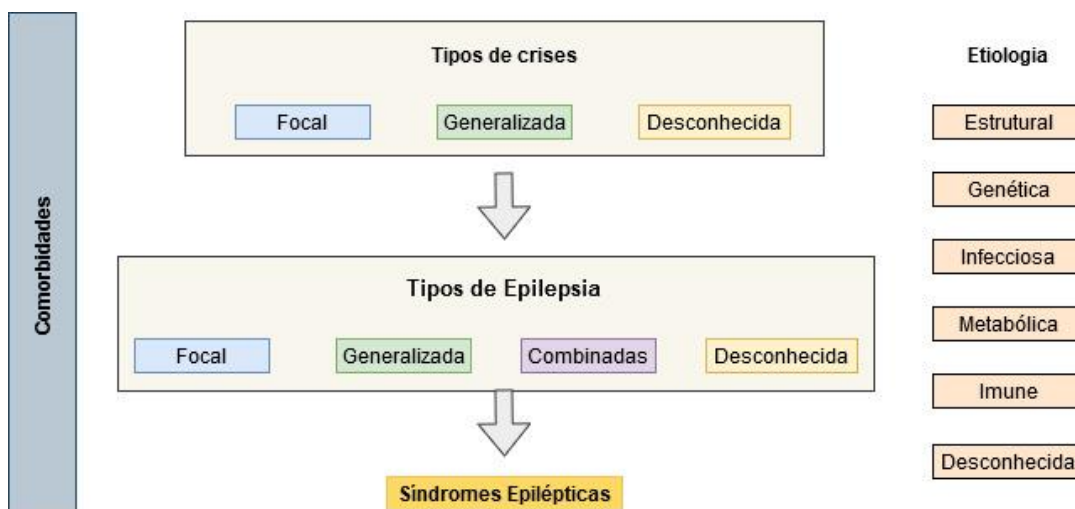


Figura 1 Adaptação do Esquema de classificação de epilepsias da Liga internacional contra Epilepsia REF

1.3 Tipos de crises e Síndrome epiléptica.

A ILAE [18], classifica uma crise epiléptica como uma atividade neuronal que se apresenta de forma síncrona e excessiva que leva a sinais e/ou sintomas transitórios. A **Figura 2** é uma adaptação do Esquema de Classificação operacional expandida dos tipos de epilepsia e mostra os tipos de crises existentes.

Crises focais são as crises que tem sua origem em circuitos que se limitam a apenas um dos hemisférios do cérebro, podendo ser localizadas ou distribuídas pelo hemisfério. Já crises com início dito generalizado são as crises que tem seu início em uma rede neuronal seguida de rápida distribuição para redes de ambos os hemisférios. Crises com início focal podem ser classificadas de acordo com a presença ou não de perturbação da consciência, ao passo que as crises de início generalizado obrigatoriamente apresentam perturbação da consciência.

As crises focais e generalizadas são subdivididas em crises motoras ou não motoras, dependendo dos fatores envolvidos e do que o indivíduo experiencia durante a crise. Existem também as crises de início desconhecido que também se subdividem em motores e não motores e por último as crises não classificáveis, devido a falta de informações ou pela incapacidade de classificar a crise nas outras categorias [1, 18].

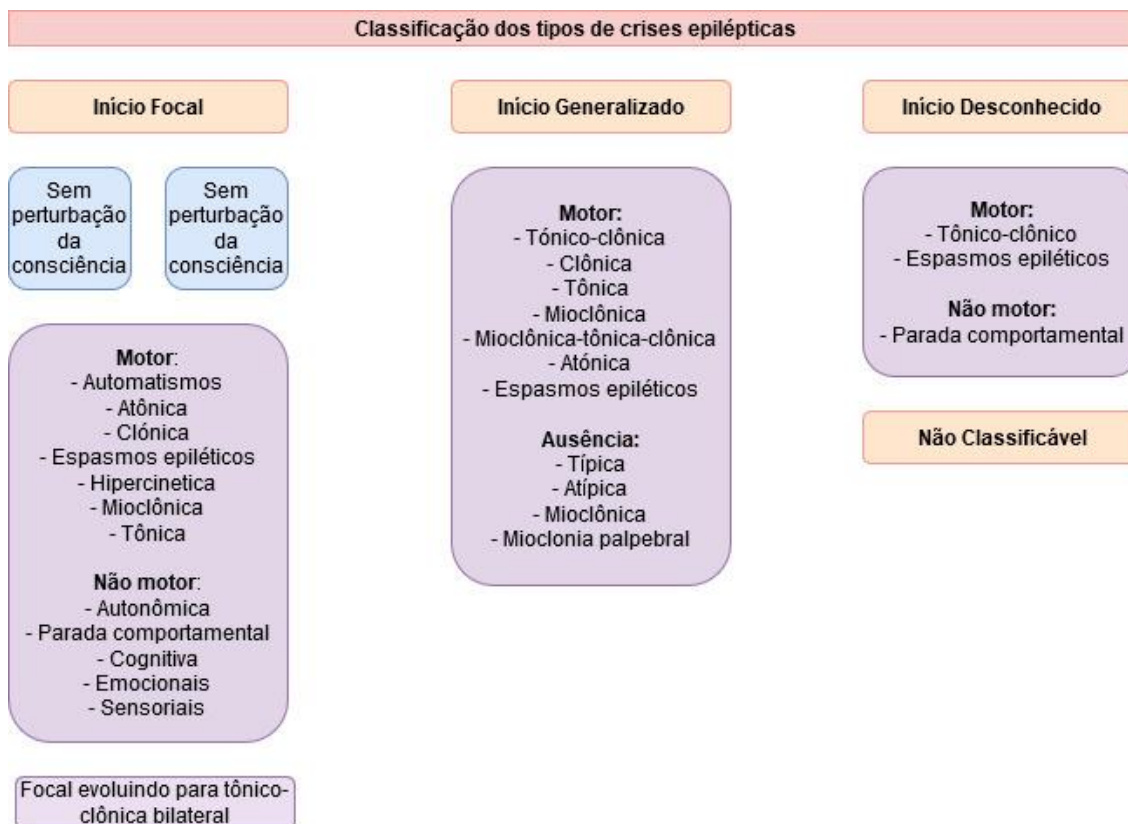


Figura 2 Adaptação do Esquema de Classificação operacional expandida dos tipos de epilepsia da Liga internacional contra Epilepsia

Uma síndrome epiléptica se trata de características que ocorrem em conjunto, como tipo de crise, resultado do EEG e características de imagens cerebrais. Além disso, existem crises que são idade-dependentes ou que possuem o mesmo gatilho para as crises [13].

Uma classe relevante dentro das síndromes é a das Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI). As EGI tratam de 4 síndromes: epilepsia de ausência da infância, epilepsia de ausência juvenil, epilepsia mioclônica juvenil e a epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas. Existe também a classe das epilepsias focais autolimitadas em que a mais comum é a epilepsia autolimitada com pontas centro-temporais [13].

1.5 Etiologia

A etiologia, ou origem da crise epiléptica pode ser dividida em 6 grupos, como mostrado na **Figura 1**. É importante que desde a ocorrência da primeira

crise epiléptica de um indivíduo tente-se determinar a etiologia da crise. O grupo etiológico no qual a crise do indivíduo se enquadra impacta diretamente no tratamento ao qual será submetido. O exame de neuroimagem é extremamente relevante na investigação. Não existe qualquer hierarquia entre as etiologias e um caso de epilepsia pode ser classificado com mais de uma etiologia [13].

- a. **Etiologia estrutural:** É caracterizada quando é possível observar alguma lesão que justifique o acometimento das crises. Alguns exemplos são traumas e infecções que podem levar a alterações cerebrais que desencadeiam as crises [13].
- b. **Etiologia genética:** Epilepsia decorrente de uma mutação genética, que pode ser presumida ou conhecida onde a mutação acarreta as crises. A conclusão de que a causa da crise é genética pode se basear em diversos fatores, entre eles a investigação de uma população com uma mesma síndrome epiléptica, pela identificação de uma base molecular que interfira na função de um ou mais genes com efeitos relevantes para o organismo ou mesmo a partir de uma história familiar sugestiva [13]. Um exemplo a ser citado é o da síndrome neonatal benigna familiar onde se encontra em muitas famílias a mutação dos genes KCMQ2 ou KCNQ3, de canal de cálcio [15]. Outro exemplo que podemos citar é o da síndrome de Dravet, que afeta crianças e não tem um prognóstico que caminha para a resolução, na qual que 80% dos portadores possuem uma mutação no gene SCN1A [13, 16].
- c. **Etiologia infecciosa:** É a etiologia mais comum, que pode ser desencadeada por diversas infecções como HIV, tuberculose, neurocisticercose entre outras. Porém para ser classificada com essa etiologia precisa tratar-se de um indivíduo com epilepsia e não de um caso de crise sintomática por conta de infecção, como é visto na meningite e encefalite [13, 17].
- d. **Etiologia metabólica e imunológica:** Epilepsia decorrente de um distúrbio metabólico ou imunológico respectivamente, que podem ser presumidos ou conhecidos desencadeadores das crises [13].

- e. **Etiologia desconhecida:** É o tipo na qual a causa ainda não foi elucidada, que muitas vezes é decorrente da falta de dados para o diagnóstico [13].

1.6 Comorbidades

Mais de 50% das pessoas com epilepsia possuem ao menos uma comorbidade e esse diagnóstico é importante para que a doença seja tratada de maneira apropriada. A presença de comorbidades afeta diretamente a qualidade de vida do paciente. A prevalência de depressão, ansiedade e doenças do coração chega a ser até 8 vezes maior em pessoas com epilepsia do que na população geral. Certas comorbidades podem afetar a escolha do tratamento, como por exemplo a presença de insuficiência hepática ou renal [1, 13, 31].

1.7 Epidemiologia

A prevalência mundial da epilepsia está em torno de 0,5 a 1,0% da população, sendo maior em países subdesenvolvidos do que em países desenvolvidos. Já no Brasil, varia de 11,9 a 18,6%. Isso pode ser explicado pelo fato de a população de países subdesenvolvidos estar mais exposta aos fatores de risco, como traumas e infecções. Mesmo em países desenvolvidos a prevalência de epilepsia é maior na população de menor renda [1, 20, 21, 22, 23].

A incidência é levemente maior em homens do que em mulheres, sendo que a maior parte dos casos ocorrem em crianças e idosos. Além disso, não é possível ver grandes variações de prevalência entre crises focais e generalizadas e as etiologias mais relevantes são genética, estrutural e metabólica [22].

Um estudo de 1986, conduzido por Marinho et al encontrou uma prevalência 11,9/1.000 habitantes na grande São Paulo enquanto em Fernandes et al, em estudo publicado em 1992, encontrou uma prevalência de 16,5/1.000 habitantes em Porto Alegre [24, 25]. Borges et al (2004), encontraram uma prevalência de 18,6/1.000 habitantes, onde entre essas 8,2 poderiam ser consideradas ativas, com pelo menos uma crise nos últimos 2 anos [23].

Cerca de 1/3 dos indivíduos com a doença possuem epilepsia resistente aos fármacos utilizados no tratamento. Acredita-se que esse valor possa ser superestimado pois a falta de eficácia pode ser devido a erros no diagnóstico e não adesão ao tratamento [1].

1.8 Tratamentos

O protocolo clínico para manejo da epilepsia, versão mais recente de 2018, publicado pelo Ministério da Saúde preconiza que o tratamento deve visar melhorar a qualidade de vida do paciente, levando ao controle das crises e causando o mínimo de efeitos adversos e, se possível, terminando na resolução do quadro. O tratamento se baseia nos fármacos antiepilépticos, mas o Ministério da Saúde também elenca opções de tratamentos não-medicamentosos que devem ser considerados como opções após a falha do tratamento medicamentoso [20].

1.8.1 Tratamento Medicamentoso

O tratamento deve ser escolhido de acordo com o tipo de epilepsia, ou síndrome do indivíduo [20]. O controle das crises fornecida pelos agentes antiepilépticos (AAE) pode ser atribuída de forma geral a manipulação da atividade de canais iônicos, de formas diversas. A inibição das descargas elétricas que levam às crises pode ocorrer em nível celular (como por exemplo pela inativação de canais de Na^+) ou em nível de rede (como por exemplo pela inibição direta causada pela ação do neurotransmissor GABA) [8].

Os AAEs podem ser divididos em 4 categorias principais:

- 1- Fármacos que atuam inativando canais de Na^+ ;
- 2- Fármacos inibidores dos canais de cálcio;
- 3- Fármacos que estimulam a ação do neurotransmissor GABA;
- 4- Fármacos inibidores dos receptores de glutamato.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia do Ministério da Saúde do Brasil de 2018 [20], deve-se levar em consideração três

critérios antes de iniciar um tratamento com fármaco antiepiléptico: o risco de recorrência (que varia de acordo com o tipo de crise apresentado), as possíveis consequências que crises subsequentes podem gerar para os pacientes (como por exemplo para pacientes que precisam dirigir) e também pela eficácia e possíveis efeitos adversos do fármaco indicado para o tratamento. Os efeitos adversos devem ser levados em consideração principalmente em populações específicas, como idosos, gestantes e crianças.

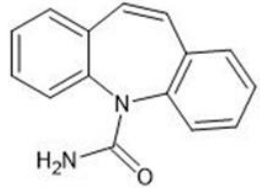
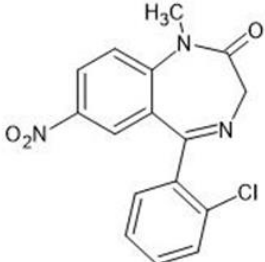
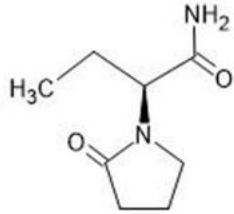
O protocolo do Ministério da Saúde [20] divide os fármacos antiepilépticos em três linhas. Todas possuem eficácias equivalentes, porém os fármacos de 2ª e 3ª linha de uma maneira geral, possuem menos interações medicamentosas e efeitos adversos. Porém, uma vez que se trata de medicamentos mais recentes não se conhece o perfil de efeitos adversos que podem ser apresentados depois de uso por um período muito prolongado de anos.

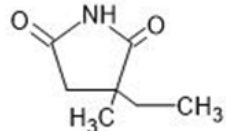
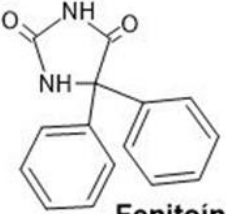
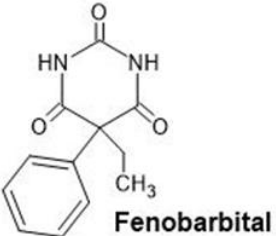
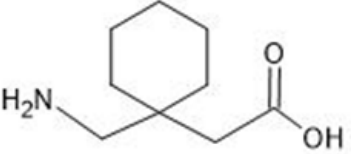
Caso não se obtenha um resultado satisfatório com o primeiro fármaco escolhido este deve ser substituído, gradualmente, por outro e mantendo a monoterapia. A combinação de dois fármacos pode ser uma opção em caso de falha da segunda opção de monoterapia. A combinação de mais de dois fármacos não é indicada pelo ministério da saúde pois poucos pacientes obtêm qualquer benefício com este tipo de associação [20].

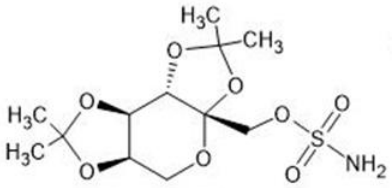
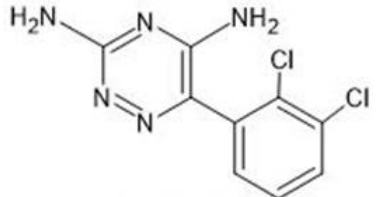
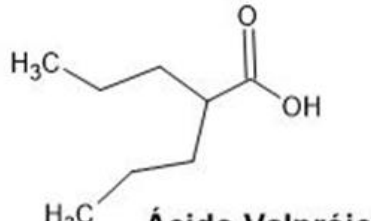
O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, mas pode ser interrompido por falha no tratamento ou por remissão completa das crises. Além disso, o ideal é que o paciente seja reavaliado 3 meses após o início do tratamento, onde deve-se levar em consideração a redução do número de crises (a diretriz recomenda que o paciente tenha um “diário de crises”) e presença de efeitos adversos [20].

Os principais antiepilépticos, suas moléculas, mecanismos de ação, indicações e efeitos adversos estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1: Principais fármacos antiepiléticos.

| Fármaco | Mecanismo de ação | Indicação | Efeitos Adversos |
|---|--|---------------------------------------|--|
|  <p>Carbamazepina</p> | Bloqueador de Canais de Na ⁺ | Convulsões parciais e tônico clônicas | Distúrbios sanguíneos (agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, anemia aplásica), hiponatremia, hipocalcemia, hepatite, nefrotoxicidade, confusão, nistagmo e visão turva. |
|  <p>Clonazepam</p> | Agonista alostérico fraco do receptor GABA-A, atua como potencializador gabaérgico | crises de ausência | depressão respiratória, apneia, sonolência excessiva, cefaleia e fadiga. |
|  <p>Leviracetam</p> | Mecanismo em fase de investigação | Crises parciais | Sedação, fadiga, problemas de fala, psicose. |

| | | | |
|---|--|--|---|
|  <p>Etosuximida</p> | <p>Inibidor de canais de cálcio tipo T de baixo limiar.</p> | <p>Crises de ausência</p> | <p>Lúpus, supressão da medula óssea, ataxia, sonolência, irritação gastrointestinal.</p> |
|  <p>Fenitoína</p> | <p>Inibidor de canais de Na⁺</p> | <p>Crises parciais e tônico-clônicas.</p> | <p>Ataxia, nistagmo, confusão, anemia megaloblástica e hirsutismo.</p> |
|  <p>Fenobarbital</p> | <p>Potencializa atividade do GABA nos receptores GABA-A. Se presentes em grandes quantidades atuam como agonistas diretos nos receptores GABA-A.</p> | <p>Epilepsia refratária, crises parciais e tônico-clônicas</p> | <p>Supressão da medula óssea, Hepatotoxicidade, sedação, confusão, depressão, diminuição da libido.</p> |
|  <p>Gabapentina</p> | <p>Inibidor dos canais de cálcio HVA</p> | <p>Crises parciais</p> | <p>Sedação, tontura, ataxia, fadiga e irritação gastrointestinal.</p> |

| | | | |
|---|--|---|---|
|  <p>Topiramato</p> | <p>Mecanismo em fase de investigação</p> | <p>Crises parciais e tônico-clônicas</p> | <p>Sedação, fadiga, problemas de fala ou de linguagem, retardo psicomotor e cálculos renais.</p> |
|  <p>Lamotrigina</p> | <p>Inibidora dos canais de Na⁺</p> | <p>Crises parciais, tônico-clônicas e crises de ausência típicas.</p> | <p>Supressão da medula óssea, amnésia, ataxia, sonolência, visão embalada</p> |
|  <p>Vigabatrina</p> | <p>Inibidor da GABA transaminase</p> | <p>Crises parciais e tônico-clônicas</p> | <p>Atrofia da retina, fadiga, cefaleia, ataxia e ganho de peso</p> |
|  <p>Ácido Valpróico</p> | <p>Inibidor dos canais de Na⁺ e dos canais de cálcio tipo T de baixo limiar. Atua também aumentando a disponibilidade de GABA, uma vez que possui mecanismos que aumentam sua síntese e inibe sua degradação.</p> | <p>Síndrome de epilepsia generalizada. Utilizado como alternativa para crises de ausência e parciais que não respondem a primeira classe de tratamento.</p> | <p>Hepatotoxicidade, pancreatite, trombocitopenia, ganho de peso, irritação gastrointestinal, ataxia, sedação e tremor.</p> |

No início de 2021, o Ministério da Saúde abriu uma consulta pública sobre a inclusão do canabidiol no SUS para o tratamento de epilepsia refratária. Até o presente momento não houve nenhuma decisão sobre o assunto. A Agência nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizou a importação da substância em casos específicos, para o uso medicinal. É exigido que o paciente possua prescrição e laudo médico além de um termo de responsabilidade. Seu uso só é liberado para casos graves em que não há possibilidade de uso de terapias já estabelecidas. Existe, inclusive um precedente judiciário no país onde algumas famílias ganharam o direito de plantar maconha para o tratamento contra a epilepsia. O assunto ainda é causa de muito debate no Brasil, porém seu uso já é regulamentado em diversos países [26, 27].

1.8.2 Tratamento Não-medicamentoso

O tratamento não-medicamentoso é indicado quando não se consegue atingir o controle das crises por meio do tratamento farmacológico [20]. Sendo eles:

- **Tratamento cirúrgico:** Deve ser considerado em pacientes que apresentem crises focais resistentes ao tratamento medicamentoso, descontroladas e sejam incapacitantes. Porém, é recomendada apenas nos casos em que as crises são originárias de uma região passível de remoção com risco mínimo ou inexistente de causar qualquer disfunção posterior para o indivíduo.
- **Estimulação do nervo vago (ENV):** O tratamento foi aprovado no ano 2000 pela ANVISA, no tratamento de pacientes com epilepsia refratária, seja ela focal ou generalizada. A técnica consiste na estimulação direta do nervo. Não se conhece o mecanismo exato pelo qual a estimulação possui efeito contra as crises epiléticas. Estudos clínicos mostram que os pacientes submetidos a esse tratamento apresentam uma diminuição da taxa de crises, que é maior de médio a longo prazo.

- **Dieta cetogênica (DC):** É uma linha de tratamento bem estabelecida que foi criada há um século. Consiste em uma dieta rica em gorduras, pobre em carboidratos e com dose adequada de proteína que visa recriar os efeitos bioquímicos observados durante o jejum, onde prevalece o anabolismo. Ainda não se conhece com exatidão o mecanismo de proteção contra as crises, porém os resultados encontrados são bem satisfatórios. Em torno de 10% dos indivíduos atingem a remissão das crises e 40% apresentam diminuição das crises pela metade. Além do controle das crises a DC é utilizada visando reduzir a dose dos fármacos utilizados. É amplamente utilizada em pacientes com epilepsia refratária em crianças e lactantes. Além disso é indicada em pacientes com as Síndromes de Doose, West, Lennox – Gastaut e Dravet.

1.9 Estigma

Desde os primórdios da humanidade é possível encontrar referências a epilepsia. Desde suas descrições mais antigas que datam séculos antes de cristo, nos mais diversos locais como Egito, Mesopotâmia, Grécia e Roma a doença já trazia consigo estigma. Este estigma era sobre tanto a doença como o portador [52].

Ainda nos dias de hoje pode-se considerar a epilepsia uma doença estigmatizada. No Sri Lanka, onde a maioria dos casamentos é arranjado, grande parte dos homens não aceitam se casar com mulheres epiléticas. No país, possuir epilepsia é uma justificativa válida para o divórcio [47].

Um estudo realizado na Bulgária com 94 pessoas com epilepsia refratária encontrou que 43,6% da população do estudo se sentiam estigmatizados pela doença. Um estudo realizado na Turquia, com 200 pacientes com epilepsia encontrou que 46% dos estudados reportaram se sentir altamente estigmatizados. O estigma pode ter diversas consequências negativas para o paciente, tais como depressão, ansiedade, estresse, diminuição da qualidade de vida e até mesmo diminuição da adesão ao tratamento. [49, 50, 51]

Em algumas áreas da África ainda hoje existe a crença de que a epilepsia seja uma doença de origem sobrenatural e transmissível por saliva, respiração,

urina e fezes. Além disso, acredita-se ainda que ao se tocar uma pessoa no momento em que esta apresenta uma crise convulsiva pode fazer com que o espírito “pule” para a outra pessoa, o que muitas vezes faz com que pessoas que estejam perto se afastem ao invés de oferecer ajuda [52].

Na Nigéria a epilepsia é conhecida como “Abiku”, que pode ser traduzido como “nascido para morrer”, No Marrocos pessoas com epilepsia são chamadas de “Majnun” que pode ser traduzido como “insano”. Em muitas partes do continente africano pessoas com epilepsia ainda buscam tratamento por meio da medicina tradicional, ao invés de tratamento medicamentoso. Estes tratamentos tradicionais incluem exorcismos, rezas, orações e tratamentos com ervas [52].

O estigma pode ser dividido em dois tipos. Existe o estigma “sentido” (*felt stigma*), que é quando a pessoa sente vergonha de ter a doença ou tem medo de ser discriminada por conta da epilepsia. Além disso, existe também o estigma “executado” (*enacted stigma*) que é quando a pessoa é diretamente discriminada por ter a doença. Um exemplo deste último é quando a pessoa deixa de ser contratada para uma vaga de emprego por ter a doença [53].

2. OBJETIVO(S)

Realizar uma revisão bibliográfica acerca da adesão ao tratamento em pacientes de epilepsia. Para isso, analisar os diferentes dados de adesão pelo mundo, os fatores que influenciam a adesão dos pacientes ao tratamento e as intervenções que podem ser realizadas para que os pacientes tenham um aumento na adesão ao tratamento.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica e posterior análise de artigos publicados nos últimos 10 anos (2012 – 2021), na base científica PubMed que tratem da aderência ao tratamento da epilepsia. As palavras-chave utilizadas foram: Palavras-chave: Adherence, Non-adherence, Compliance, Seizure Disorder, Epilepsy e Convulsion.

Para isso foi realizada uma pesquisa avançada no Pubmed utilizando a seguinte *query*:

```
(((((Seizure Disorder[MeSH Terms]) OR (seizure[MeSH Terms])) OR
(epilepsy[MeSH Terms])) OR (Epileptic Seizures[MeSH Terms])) OR
(convulsion[MeSH Terms]) AND (y_10[Filter])) AND (((((((((((((((patient
compliance[MeSH Terms]) OR (Patient Adherence[MeSH Terms])) OR (Patient
Cooperation[MeSH Terms])) OR (Patient Non-Adherence[MeSH Terms])) OR
(Patient Non-Compliance[MeSH Terms])) OR (Patient Nonadherence[MeSH
Terms])) OR (Patient Noncompliance[MeSH Terms])) OR (Therapeutic
Compliance[MeSH Terms])) OR (Treatment Compliance[MeSH Terms])) OR
(Medication Adherence[MeSH Terms])) OR (Medication Compliance[MeSH
Terms])) OR (Medication Non-Adherence[MeSH Terms])) OR (Medication Non-
Compliance[MeSH Terms])) OR (Medication Nonadherence[MeSH Terms])) OR
(Medication Noncompliance[MeSH Terms])) OR (Medication Persistence[MeSH
Terms]) AND (y_10[Filter]))
```

A *query* é composta de Medical Subject Headings (MeSH) Terms, que é um vocabulário produzido pela *National Library of Medicine*. Esses termos auxiliam a catalogação e procura de itens relacionados a saúde.

A pesquisa realizada mais recentemente em 18 de Julho de 2021 apresentou como resultado 315 artigos. Todos os artigos foram analisados e incluídos na pesquisa de acordo com os seguintes critérios de aceitação:

- Artigos em inglês, português ou espanhol;
- Artigos com foco principal na discussão da adesão ao tratamento de epilepsia;
- Artigos utilizando instrumento para medição da adesão o resultado de questionários ou concentração plasmática de medicamentos utilizados no tratamento;

- Artigos avaliando a adesão ao tratamento medicamentoso. Não foi parte do escopo deste trabalho a adesão a tratamentos não-medicamentosos, como a dieta cetogênica.
- Artigos discutindo intervenções para melhorar a adesão de pacientes ao tratamento de epilepsia.
- Artigos tratando de demais assuntos pertinentes a pesquisa, tais como: estigma da doença e empregabilidade de pacientes, por exemplo.

Após uma primeira análise dos resultados da pesquisa 129 artigos foram excluídos do escopo deste trabalho, pois não se enquadravam nos critérios de aceitação descritos acima. Os demais 186 artigos foram avaliados e incluídos nas referências deste trabalho de acordo com sua relevância.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Instrumentos para avaliação da adesão ao tratamento

Durante a pesquisa foram analisados os instrumentos utilizados para medir a adesão ao tratamento como: questionários (por ex: *Morisky-Green Test*, *Brief Medication Questionnaire* e *Liverpool adverse events profile*), concentração plasmática do medicamento, entre outros.

Os questionários são métodos não invasivos de avaliação da adesão ao tratamento no qual o paciente responde algumas perguntas que são depois avaliadas para concluir se o paciente é aderente ou não ao tratamento. Uma possível barreira para a utilização deste método é o nível educacional do paciente ou até mesmo respostas que não condizem com a realidade.

Morisky-Green Test (MGT): O questionário é composto de 4 perguntas que devem ser respondidas com sim ou não. Uma resposta *sim* equivale a uma pontuação de 1 e *não* equivale a 0. Quanto maior a pontuação, menor a adesão do paciente. As perguntas são: 1- Você já esqueceu de tomar sua medicação? 2- Você já foi descuidado algumas vezes sobre tomar sua medicação? 3- Você para

de tomar sua medicação quando se sente melhor? 4- Você para de tomar sua medicação quando se sente pior? [32]

Brief Medication Questionnaire (BMQ): O questionário consiste de 3 partes. A primeira, composta de 5 perguntas que avaliam como o paciente fez uso da medicação na semana anterior. Sendo elas: “Quais medicamentos você usou na semana anterior?”. Para cada medicamento ele deve responder “Quantos dias você tomou os medicamentos?”, “Quantas vezes por dia você tomou?”, “Quantos comprimidos você tomou de cada vez?” e “Quantas vezes você esqueceu de tomar algum comprimido?”. O paciente é avaliado com 1 se apresentar tendência de não-adesão e 0 se apresentar adesão.

A segunda parte possui 2 perguntas que avaliam os efeitos da medicação na semana anterior. É perguntado ao paciente: “O quão bem essa medicação funciona para você?” e “Essa medicação te incomoda de alguma maneira?” O paciente é então avaliado com 0 se as respostas forem positivas e 1 para cada resposta que indique alguma barreira no tratamento.

Na terceira parte do questionário é avaliado se o paciente faz uso de múltiplas doses diárias (se *sim*, é pontuado com 1) e é perguntado “o quanto é difícil se lembrar de tomar o medicamento?”. Estes dois itens avaliam a dificuldade para lembrar de tomar a medicação. [33]

Porportion days covered (PDC) – Consiste em um cálculo no qual se avalia a proporção de dias em que o medicamento esteve disponível para o paciente, usando como medida de adesão o acesso à medicação. Sendo considerado aderente o paciente que obtêm uma razão superior a 80% ou 90% dependendo do autor. É importante ressaltar que este método não leva em consideração como o paciente fez uso da medicação, por exemplo não se sabe se o paciente fez uso de acordo com a prescrição, respeitando o regime de doses, apenas se a medicação esteve disponível [36].

$$PDC = \left(\frac{\text{Dias em que o medicamento esteve disponível}}{\text{Número de dias do período}} \right) \times 100\%$$

A avaliação das concentrações plasmáticas de medicamentos é uma alternativa de avaliação, porém é mais cara e de certa forma invasiva. Além disso deve-se levar em consideração que existem diversos outros fatores, além da não-adesão, que podem levar às alterações plasmáticas de um fármaco, como interações medicamentosas e polimorfismos genéticos.

4.2 Adesão ao tratamento da epilepsia

Em um estudo feito na Etiópia em 2017 por Niriayo et al, publicado na revista *Behavioural Neurology* foi avaliada a adesão ao tratamento da epilepsia por meio do questionário BMQ e outro desenvolvido pelos próprios pesquisadores, em 292 pacientes que faziam uso de antiepilépticos. O estudo mostrou que o fator mais comum para a não adesão ao tratamento era o esquecimento e que pacientes com outras comorbidades são mais prováveis de não aderir ao tratamento, uma vez que eles normalmente fazem uso de mais medicamentos. De uma forma geral, o estudo encontrou que 34,6% dos pacientes avaliados eram aderentes ao tratamento, sendo que foram considerados aderentes os pacientes que fizeram uso da medicação segundo a prescrição, sem perder nenhuma dose no mês anterior à realização da pesquisa [2].

Além disso, outro ponto interessante do estudo é mostrar que um dos principais fatores associados à adesão ao tratamento é se o paciente acredita na necessidade do tratamento e se ele tem preocupações relativas a ele. Entre os pacientes aderentes 90,1% acreditavam na importância do tratamento enquanto 83,2% dos aderentes possuíam poucas preocupações quanto ao tratamento. Já entre os não-aderentes apesar de 72,3% acreditarem na importância do tratamento, 58,6% tinham grandes preocupações quanto ao tratamento. Entre as preocupações pode-se citar preocupações quanto à segurança do medicamento e possíveis efeitos adversos [2].

Siqueira et al, em um estudo de 2019 com 103 pacientes encontrou 26% dos pacientes aderentes ao tratamento com base no MGT. Ao avaliarmos os resultados do BMQ para esses pacientes é possível encontrar um maior impacto

na adesão quando se observa como o paciente se sente em relação ao tratamento e se ele se lembra de seguir a prescrição corretamente [3].

Ferrari et al (2013) encontraram uma taxa de 43,8% de adesão em um estudo feito com 385 pacientes no Brasil utilizando o MGT. O estudo encontrou relação entre adesão e o regime de tratamento. Entre os pacientes analisados 71,1% dos pacientes faziam uso de politerapia e destes 70,8% se mostraram não-aderentes, contra 54,9% entre os que faziam uso de monoterapia. A população deste estudo era constituída por pacientes de uma clínica de São Paulo considerada de referência para tratamento de pacientes que não respondiam ao tratamento inicial, isso pode explicar uma taxa tão alta de pacientes em politerapia, quando o protocolo do SUS indica que o ideal é que o tratamento seja composto de apenas um antiepiléptico. Ainda, 96,1% dos pacientes alegaram receber os medicamentos de maneira gratuita pelo SUS [34].

Queenly et al (2018) avaliaram o custo da não adesão ao tratamento de epilepsia em pacientes com mais de 65 anos. O estudo levou em consideração duas *coortes*, uma de incidência e outra de prevalência de epilepsia. Para ambas as *coortes* o custo médico para pacientes com epilepsia é significativamente maior do que para os pacientes controle. O estudo encontrou também que o custo de casos incidentes é maior do que para casos prevalentes, ou seja, quando a doença é descoberta o custo do tratamento tende a ser maior. Este maior custo pode ser por conta dos exames diagnósticos, maior frequência de consultas médicas além do tratamento [35]. Porém o mais interessante deste estudo é que foi encontrado um custo menor da doença em pacientes aderentes ao tratamento, para ambas as *coortes*. Para determinar a adesão ao tratamento foi utilizado o cálculo de PDC no período de um ano, sendo considerados aderentes pacientes com resultado superior a 80%. Para pacientes recém diagnosticado que são aderentes, o custo chega a ser 16,4% menor do que para os não aderentes. Já para pacientes com diagnóstico já estabelecido o custo é 13,2% menor para pacientes aderentes, do que para os não aderentes. Considerando que a adesão está diretamente relacionada ao sucesso do tratamento e ao controle das crises era esperado que o custo do tratamento fosse maior para pacientes que não são

aderentes, uma vez que não conseguindo controlar as crises esses tendem a precisar de mais visitas ao médico, exames e até mesmo a adição de outros medicamentos ao tratamento [35].

Estudos que avaliam a adesão por meio das concentrações plasmáticas dos fármacos apresentam, em geral, uma porcentagem maior de adesão, por volta de 39,5%, segundo Siqueira, et al (2020). A provável razão para isso é que a perda de uma dose já influencia no indicador de adesão do paciente enquanto, dependendo do medicamento que o paciente faz uso, e do regime do tratamento, a perda de uma dose pode não refletir em diferenças nas concentrações plasmáticas relevantes [3].

É importante levar em consideração o porquê da não adesão ao tratamento. Ela pode ser não intencional, quando o paciente esquece de tomar alguma dose ou toma em quantidades diferentes da prescrita pelo médico. Porém ela pode também ser intencional, que é quando o paciente escolhe não seguir o tratamento conforme prescrito. Isto pode acontecer por diversos motivos. Henning et al avaliaram a diferença entre não adesão intencional e não intencional [37].

Estudo conduzido na Noruega, e publicado em 2019, contou com 1.182 pacientes com epilepsia que completaram um questionário online. Em torno de 30% destes pacientes escolhiam não tomar o medicamento da forma com que foi prescrita. Dentre os fatores associados com essa escolha estavam, ser do sexo masculino, se sentir depressivo e se sentir estigmatizado pela doença. As respostas mais comuns dos pacientes não aderentes quanto ao motivo da não adesão ao tratamento foram: ter sofrido com efeitos adversos; ter medo de sofrer algum mal ao tomar a medicação ou ter efeitos colaterais; medo de se tornar adicto do medicamento e não ter apresentado melhoras ao tomar o medicamento [37].

Esse estudo traz alguns pontos importantes a serem discutidos. Se torna clara a importância do fator educacional no manejo da epilepsia quando se observa que entre os motivos para a não adesão estão itens que poderiam ser resolvidos se o paciente tivesse acesso às informações que provassem que o tratamento é necessário e seguro. Além disso, deve-se considerar os efeitos adversos

causados pelos medicamentos e a alegação de não ter apresentado melhoras com o tratamento. Ambos os casos mostram a importância da relação entre médico e paciente, na qual uma avaliação humanizada do tratamento pode levar a uma escolha de medicamento em que o paciente atinja a remissão das crises com o mínimo de efeitos adversos possíveis. Também é importante ressaltar que a falha no controle das crises pode ser resultado da não adesão ao tratamento. Um último ponto é como o estigma que ainda persiste contra a epilepsia pode afetar diretamente como o paciente aceita a necessidade de tratamento [37].

Cansaço, tontura, náusea, disfunção erétil e problemas estomacais são alguns dos efeitos adversos que podem aparecer com o uso de antiepiléticos. Além disso existem pessoas que apresentam problemas de memória, de atenção e ansiedade como efeitos adversos. Uma vez que existem diversas moléculas e mecanismos de ação entre estes medicamentos é esperado que a gama de efeitos adversos também seja ampla. Alguns antiepiléticos apresentam elevado potencial teratogênico, como o ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina e fenitoína por exemplo [48]. Mutuana et al (2017) observaram que parte das pessoas com epilepsia não são informadas dos possíveis efeitos adversos quando iniciam o tratamento [45, 46]. Logo, a presença desses efeitos pode não só afetar negativamente a qualidade de vida do paciente como também ser um fator decisivo para a não adesão ao tratamento.

Moura et al (2019) avaliaram medidas que poderiam ser implantadas para melhorar a qualidade do tratamento de epilepsia. O estudo contou com 610 pacientes que responderam um questionário desenvolvido pelos autores. Cerca de 15% dos pacientes que apresentaram pelo menos uma crise nos últimos três meses alegaram dirigir carros. Os pacientes que apresentavam essa associação recebiam uma mensagem que os orientava a discutir com o médico ou procurar mais informações sobre as leis para direção que se aplicavam ao estado em que vivia, uma vez que o estudo foi conduzido nos Estados Unidos, onde cada estado possui suas próprias leis de trânsito [38].

No Brasil, a legislação de trânsito diz, na resolução do Conselho Nacional de Trânsito (CONTRAN) Nº 425 DE 27/11/2012 que pessoas com epilepsia podem

possuir Carteira Nacional de Habilitação (CNH) categoria B. Não é permitido que pessoas com epilepsia pilotem motos (CNH de categoria A) no país. Para isso é necessário que apresentem, dentre outros itens, ao menos um ano sem nenhum tipo de crise epilética, um parecer favorável de seu médico que deve acompanhar o paciente por pelo menos um ano e ser plenamente aderente ao tratamento. O médico responsável pelo paciente deve responder um questionário em que uma das perguntas sobre a adesão ao tratamento, sendo que a resposta pode ser: alta, média, baixa ou duvidosa. A resolução não diz como deve ser a avaliação do médico para chegar no parecer quanto a adesão ao tratamento. Com isso se mostra, mais uma vez, a importância da relação entre médico e paciente para avaliar a adesão do paciente e garantir a segurança dele e de outros [39].

Não é obrigatório no Brasil a notificação sobre a condição do paciente as autoridades, uma vez que se acredita que a obrigatoriedade poderia coibir os pacientes de relatarem suas crises ou comportamentos por medo de perderem a licença para dirigir. Kang et al (2016) mostraram que apenas cerca de 0,2% dos acidentes de carros fatais nos EUA estão relacionados às crises convulsivas. Tedrus et al, em um estudo feito em Campinas em 2010 encontraram que 14 dos 19 indivíduos estudados que possuíam CNH omitiram possuir a doença para obter a licença [40, 41].

Ernst et al (2016) avaliaram a adesão ao tratamento em 86 mulheres que planejavam engravidar. A adesão foi avaliada por meio de um diário eletrônico, onde deveriam registrar diariamente se tomaram a medicação de acordo com a prescrição. Destas 86 mulheres, 76,74% registraram mais de 80% dos dias englobados pelo estudo e foram consideradas na análise de adesão. Para este grupo a adesão foi de 98,91%. Neste caso, vale considerar os possíveis motivos para uma adesão tão alta ter sido registrada. Uma possibilidade é de que, uma vez que essas pacientes se recordavam de registrar no diário o padrão de uso da medicação elas também se lembravam de realizar o uso correto da medicação, uma vez que elas eram lembradas diariamente que deveriam inserir os dados por uma mensagem enviada pelo aplicativo. Sendo assim, o próprio aplicativo estaria atuando como um agente para aumentar a adesão ao tratamento. O artigo não

cita como era a adesão dessas pacientes antes do estudo, então não é possível realizar esta comparação. Outra possibilidade é que estas mulheres, por estarem planejando uma gestação, acreditem ser importante seguir o tratamento corretamente visando atingir o controle e remissão das crises epiléticas [55].

Mutanana, et al (2020) avaliaram os desafios associados com o uso de antiepiléticos que podem acabar levando o paciente ao abandono do tratamento. O primeiro deles são os efeitos adversos que podem ser causados pelo uso destes medicamentos. Como já citado anteriormente os efeitos adversos causados pelos antiepiléticos são muito variados e podem ir desde fadiga até supressão da medula óssea. Muitas vezes o paciente não conhece os possíveis efeitos adversos antes de iniciar o tratamento ou possui medo deles. Teratogenicidade e disfunção erétil são alguns dos efeitos adversos que podem afetar a qualidade de vida do paciente. Ainda dentro dos efeitos adversos é importante citar os efeitos cognitivos que o uso de antiepiléticos pode causar. Pacientes podem experimentar perda de memória, problemas de concentração e de atenção e até mesmo problema para formular frases. Esses efeitos podem gerar consequências para o paciente tanto na vida pessoal quanto na profissional e podem levar o paciente ao abandono do tratamento.

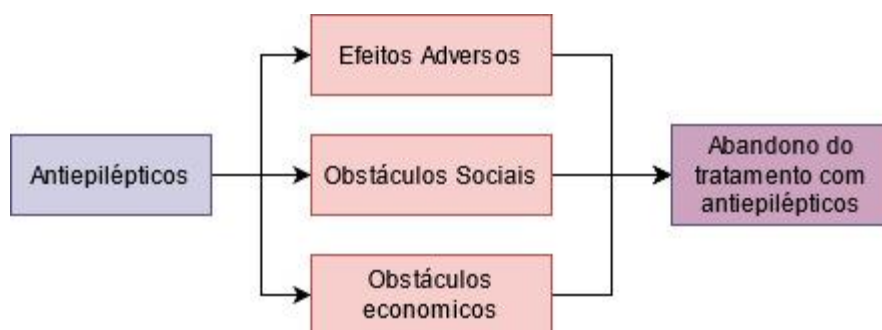


Figura 4. Fatores associados ao abandono do tratamento com antiepiléticos. Adaptado para o português de Mutunana, et al (2020)

O uso de antiepiléticos pode ser associado com isolamento social, desemprego e comportamento dependente. Muitas vezes os pacientes se sentem estigmatizados pela doença e pelo uso de medicamentos para controlá-la. Mesmo

que em 70% dos pacientes o tratamento medicamentoso seja capaz de controlar as crises, questões sociais como o estigma da doença podem fazer com que o paciente abandone o tratamento.

Por último, Mutanana et al (2020) citam os obstáculos econômicos para o tratamento com antiepiléticos em países em desenvolvimento. O custo dos medicamentos, baixa disponibilidade e a distância entre residência e centro de tratamento onde o paciente faz o acompanhamento podem ser alguns fatores que levam o paciente a desistir do tratamento. É importante ressaltar que esse estudo foi realizado no Zimbábue, o que se distancia um pouco da realidade das grandes cidades brasileiras, mas a distância pode ser relevante em localizações mais remotas do país. O custo não deveria ser um obstáculo relevante no Brasil, uma vez que o SUS fornece diversos antiepiléticos de forma gratuita e universal. Porém deve ser levado em consideração pois em situações em que o medicamento não esteja disponível no SUS o paciente deverá fazer a compra do medicamento para manter a adesão ao tratamento.

4.3 Intervenções para aumento da adesão

Al-Aqeel, et al (2017) analisaram as estratégias utilizadas para aumentar a adesão ao tratamento de pessoas com epilepsia. O artigo analisou dados de 12 estudos, que incluíram 1.642 indivíduos, sendo 833 pacientes com epilepsia e 809 controle. Os estudos analisados utilizavam principalmente 3 tipos de intervenções, sendo elas: intervenções educacionais, intervenções comportamentais e intervenções combinadas.

Medidas educacionais contemplam dar informação ao paciente e a sua família sobre a doença e a importância do tratamento. Pode ser realizada por meio de aulas, vídeos ou panfletos informativos. Medidas comportamentais consistem, por exemplo, em entrevistas motivacionais, que lembravam o paciente constantemente da importância do tratamento, lembretes no celular de quando o paciente deveria fazer uso da medicação e até mesmo a implementação de uma planilha onde o paciente deveria escrever o momento, dentro da sua rotina, em que ele pretendia tomar o medicamento.

Os autores encontraram que intervenções educacionais tiveram um sucesso menor do que intervenções comportamentais. Os estudos que utilizaram intervenções combinadas apresentaram também uma melhora da adesão ao tratamento, quando comparada aos casos controles [28].

Dash et al (2015) realizaram um estudo randomizado para avaliar o impacto da implementação de intervenção educacional na adesão ao tratamento da epilepsia. O estudo, realizado na Índia, contou com 180 pessoas com epilepsia que foram divididas em dois grupos. Em um dos grupos as pessoas participaram de 4 sessões educacionais de 30 minutos cada que tratavam de aspectos básicos da doença, tratamento, mitos e como conviver com a epilepsia. Enquanto isso, o grupo controle não participou de qualquer medida educacional. Para medir a eficácia da intervenção ambos os grupos responderam a uma versão modificada do *Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS) e ao *Epilepsy Self-Efficacy Scale* (ESES), que avalia o auto cuidado do paciente com relação a doença, no início do estudo e após 6 meses [42].

A pontuação do MMAS realizada antes e depois do estudo, para o grupo que recebeu as aulas, apresentou uma diferença significativa, sendo uma média de 6,18 no primeiro teste e 7,53 (em uma escala que vai até 8) no teste realizado após 6 meses ($p < 0,001$). Já para o grupo controle não foi observada uma alteração significativa, de 6,46 para 6,58 ($p = 0,224$). Para o ESES não foi observada uma alteração significativa para nenhum dos dois grupos [42].

Tang et al (2014), realizaram um estudo na China com 109 pacientes com epilepsia que possuíam baixa adesão ao tratamento, que deixaram de tomar a medicação por pelo menos uma vez nos últimos 6 meses. Esses pacientes foram divididos em dois grupos. Os pacientes do Grupo I receberam informações sobre a medicação, de forma escrita e oral além de receber ligações mensais, por 6 meses, de um farmacêutico para checar se estavam aderentes ao tratamento, caso não estivessem eram lembrados da importância do tratamento e da adesão. Os pacientes do Grupo II além das medidas educacionais recebiam um cronograma de doses diferenciado, que consiste em tentar incorporar o momento de tomar o medicamento à rotina do paciente [43].

Nesta intervenção, o farmacêutico cria uma tabela que possui uma coluna com a foto de cada medicamento e colunas que separam as partes do dia e quais medicamentos ele deve tomar em cada parte do dia. Além disso, na última linha de cada coluna que indica o momento em que o paciente deve tomar o medicamento há uma espécie de “dica” para que o paciente associe uma parte da sua rotina com o momento de tomar o medicamento. Por exemplo, antes do café da manhã ele deve tomar um comprimido e outro logo antes de ir dormir. A adesão foi medida por meio da aplicação do MMAS, de um questionário desenvolvido pelos autores para avaliar a presença de efeitos adversos e do *Quality of Life in Epilepsy Inventory* (QOLIE-31) que avalia a qualidade de vida nos pacientes. Ambos os grupos apresentaram aumento na adesão, conhecimento sobre os efeitos adversos e controle de crises após a implementação das medidas. Porém, não foi possível observar diferenças significativas entre os resultados apresentados no grupo I e II. Com isso podemos concluir que intervenções educacionais são relevantes e que o farmacêutico pode representar um papel importante para aumentar a adesão do paciente ao tratamento [43].

Um possível problema para a implementação deste tipo de intervenção no Brasil é que, como grande parte dos pacientes recebem os medicamentos do SUS a tabela teria que ser constantemente atualizada, uma vez que o formato do comprimido, por exemplo, pode mudar já que o governo realiza compra de diferentes indústrias. A presença de uma foto desatualizada poderia deixar o paciente confuso e prejudicar sua adesão.

Uma diferença significativa entre os estudos realizados por Dash e Tang é que o último utilizou apenas pacientes que já apresentavam problemas de adesão, tornando o resultado de aumento na adesão ainda mais relevante. Porém o critério utilizado para categorizar um paciente como não aderente pode ser considerado rígido. Por exemplo, para um paciente que faça uso de carbamazepina 3 vezes ao dia em 6 meses isso representa cerca de 540 doses. Caso o paciente tenha perdido uma dose, neste período ele já é considerado não aderente. Isto representa 0,2% das doses necessárias para o período.

No Brasil existem algumas iniciativas para auxiliar o paciente no manejo da epilepsia. O *Epistemic App*, um aplicativo desenvolvido por uma *Startup* da incubadora da USP funciona como uma espécie de diário gratuito em que o paciente pode registrar suas crises, os diferentes gatilhos e mesmo lembretes para medicamentos, que entra como uma intervenção comportamental para aumento da adesão. Esse ‘diário’ é integrado a uma plataforma em que o médico possui acesso aos dados incluídos pelo paciente, desde que ele tenha permitido [44].

Rahim et al, 2017 [54], propõem a “Gamificação” do tratamento para epilepsia. A ideia se baseia em alguns pilares, sendo entre eles:

- **Diversão:** Com a intenção de criar uma experiência que engajasse o paciente, a interface do aplicativo deveria ser amigável. Além disso, seriam criadas conquistas e emblemas que poderiam ser desbloqueados pelo usuário, para incentivá-lo a seguir o tratamento corretamente.
- **Valorização:** Implementação de seções onde houvesse interação entre os usuários. A ideia seria classificar os usuários, visando encorajar os pacientes para seguirem com o tratamento. Esta parte é delicada, uma vez que é necessário muito cuidado para que o usuário se sinta encorajado e não desestimulado, caso não vá bem.
- **Desenvolvimento:** Por meio de um sistema de *feedback* o usuário poderia ver o quão bem está se saindo. Outra opção seria que o próprio usuário pudesse selecionar suas metas, por menor que fossem, e que ao completá-las fosse recompensado, estimulando assim sua adesão ao uso do aplicativo e ao tratamento.
- **Motivação:** A ideia inicial do aplicativo é de aumentar a adesão ao tratamento por meios externos como recompensas e conquistas, mas que isso, com o tempo empoderasse e motivasse o usuário a ser aderente ao tratamento, não só pelas conquistas desbloqueadas no jogo, mas porque entende a importância do tratamento. Uma possibilidade aqui é a possibilidade de interação entre os usuários. Ao criar uma comunidade os usuários passam a se sentir apoiados e isso aumenta sua motivação.

- Viabilidade: Uma vez que o usuário inicie sua experiência com o aplicativo é necessário que ele continue utilizando. A criação de uma jornada para o usuário e a utilização de lembretes diários são possibilidades para aumentar a viabilidade do aplicativo.

O autor reforça que em países desenvolvidos grande parte da população teria acesso aos *smartphones*, o que tornaria a intervenção acessível. Quando pensamos no Brasil e em outros países em desenvolvimento é importante levar em consideração que a falta de disponibilidade de um celular e acesso a internet podem ser empecilhos para o sucesso da intervenção.

A criação de aplicativos parece ser uma ótima intervenção para melhorar a adesão de pacientes ao tratamento da epilepsia, principalmente para pacientes mais jovens. Para pacientes com mais idade a falta de conhecimento sobre tecnologias pode se mostrar uma barreira para o sucesso com esse público.

Ao pesquisar “epilepsia” na *play store* foi possível encontrar 7 aplicativos em português voltados para o manejo da epilepsia, entre eles o *Epistemic APP* já citado anteriormente. O aplicativo com o maior número de *downloads* é o “Epilepsy Journal” com mais de 50 mil *downloads* registrados. Os demais aplicativos possuem entre 500 e 10 mil *downloads*. Com esses números é possível notar que a abrangência desses aplicativos não é muito ampla considerando que a prevalência da doença no país é de mais de 10% da população.

Em um artigo publicado em 2011, Samuel Koshy reforça a importância do farmacêutico no tratamento de pacientes com epilepsia. O papel do farmacêutico vai muito além da dispensação de medicamentos. Explicar a importância do tratamento, reforçar a importância da adesão ao tratamento e esclarecer dúvidas sobre a doença, regime terapêutico e possíveis efeitos adversos são alguns dos pontos em que o farmacêutico pode atuar. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, utilizando dados de 950 hospitais do país, encontrou-se que nos hospitais em que existia assistência farmacêutica aos pacientes com epilepsia a qualidade de vida destes era maior e a taxa de morte, menor. [53]

Porém para que o farmacêutico possa fornecer uma assistência robusta e de qualidade é necessário que estes possuam o conhecimento necessário para poder orientar os pacientes. Um estudo realizado com 109 farmacêuticos avaliou por meio de um questionário *online* o conhecimento destes em relação a questões femininas no manejo da epilepsia, tais como amamentação, disfunções sexuais, interação dos antiepilépticos com anticoncepcionais, gravidez, entre outros. O estudo encontrou que a maior parte dos farmacêuticos que participaram do estudo precisavam de mais conhecimento sobre os assuntos questionados. Ao mesmo tempo, a maioria se mostrou interessada em aprender mais sobre o assunto. [53]

5. CONCLUSÃO

A epilepsia é uma doença com diversas camadas de complexidade. Ao se avaliar os índices de adesão ao tratamento da epilepsia em estudos feitos no mundo todo é possível notar uma enorme variação de um para o outro. Porém, o que se encontra de mais consistente é que a adesão é uma questão relevante e que deve ser discutida, quando falamos em epilepsia.

Por se tratar de uma doença em que o tratamento medicamentoso é eficaz para cerca de 70% dos pacientes, e que a ausência do tratamento pode trazer consequências negativas para a vida do paciente, é essencial que a terapia seja realizada de forma eficaz.

Existem diversos fatores que podem influenciar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso. Entre os mais fortes estão o quanto o paciente acredita na necessidade do tratamento, medo de apresentar ou a presença de efeitos adversos e esquecimento. Para isso, existem diversas intervenções que podem ser realizadas, visando melhorar a adesão. As medidas podem ser tanto educacionais quanto comportamentais. Considerando o mundo envolvido em tecnologia que vivemos hoje, o desenvolvimento e utilização de aplicativos para monitorar e estimular a adesão ao tratamento tem se mostrado uma ferramenta interessante e com muito potencial a ser explorado.

Além disso, é importante levar em consideração os métodos utilizados pelos estudos para avaliação da adesão ao tratamento. A grande maioria dos

estudos se utiliza de questionários que são respondidos pelo paciente de forma retrospectiva. Neste método existem diversos vieses que podem estar associados, pois dependemos da memória do paciente para que os dados sejam acurados. É importante lembrar que a lamotrigina, por exemplo, é um antiepiléptico que causa prejuízo de memória. Para isso, seria interessante explorar outros métodos de avaliação de adesão, como questionários prospectivos e dosagem sérica do fármaco.

O farmacêutico possui um papel importante na adesão do paciente ao tratamento. Seja na consulta farmacêutica ou no momento da dispensação, o farmacêutico tem a oportunidade e responsabilidade de orientar o paciente, esclarecer dúvidas e engajá-lo no tratamento. Os estudos mostram a relação entre a orientação pelo farmacêutico e a adesão ao tratamento da epilepsia.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. **Lancet**, v. 393, p. 689-701, Feb 16 2019. Acesso em: mar/2021
- [2] NIRIAYO, Y. L. et al. Medication Belief and Adherence among Patients with Epilepsy. **Behav Neurol**, v. 2019, 2019. Acesso em: mar/2021
- [3] SIQUEIRA, H H et al. Self-reported adherence among people with epilepsy in Brazil. **Epilepsy & behavior: E&B** vol. 103, 2020. Acesso em: mar/2021.
- [4] CRAMER, J A et al. "Medication compliance and persistence: terminology and definitions." **Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research** vol. 11, p 44 - 47, 2008. Acesso em: abr/2021
- [5] FAUGHT E. Epilepsy and nonadherence: Did you take your medicine? **Neurology**. vol. 87; 2016; pag: 452-453. Acesso em: abr/2021

[6] GURUMURTHY, R et al. An evaluation of factors affecting adherence to antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a cross-sectional study. **Singapore medical journal** vol. 58; pag: 98-102; 2017; Acesso em: abr/2021

[7] WHO, **Epilepsy**. World Health Organization; 2019 Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>> Acesso em: fev/2021

[8] Golan, David E. et al, Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia, **Guanabara**, p. 207 – 215; 3ª Edição, 2014.

[9] Goodman and Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica, **Mc Graw Hill**. p. 392 – 409; 10ª Ed, 2005.

[10] MAGIORKINIS, E. et al. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years, **Epilepsy Research and Treatment**, vol. 2014, 2014, Acesso: abr/2021

[11] BEGHI E, et al; The natural history and prognosis of epilepsy. **Epileptic Disord**. V.17 pag: 243 - 253. 2015 Acesso: abr/2021

[12] SANDER J W. **The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment**. *Epilepsia*; vol: 44 pag: 17-20. 2003. Acesso: abr/2021

[13] FISHER RS, et al Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, v. 58, p. 531-542, 2017. Acesso: mai/2021.

[14] FISHER RS, et al; ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, p. 475-82, 2014 Acesso: mai/2021.

[15]. GRINTON BE, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. **Epilepsia**; v: 56 pag:1071–1080; 2015. Acesso: mai/2021.

[16] WHELESS J W, et al. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. **Pediatr Neurol**. v: 107 pag: 28-40; 2020;. Acesso: mai/2021.

[17] VEZZANI A, et al. Infections, inflammation and epilepsy. **Acta Neuropathol** 2016; Vol: 131 pag: 211–234; 2016. Acesso: mai/2021

[18] FISHER R S, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, p. 522-530, 2017. Acesso: mai/2021.

[19] PAVONE, P. et al. West syndrome: a comprehensive review. **Neurol Sci**, v. 41, p. 3547-3562, 2020. Acesso: jun/2021.

[20] SAÚDE, Ministério; Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, **Ministério da saúde** 2018. Acesso: jun/2021.

[21] BEGHI, E. The Epidemiology of Epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, p. 185-191, 2020. Acesso: jun/2021.

[22] FIEST, K. M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, p. 296-303, 2017. Acesso: jun/2021.

[23] BORGES, M. A. et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, p. 199-204, 2004. Acesso: jun/2021.

[24] MARINO JÚNIOR, R. et al Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 44, p. 243-54, 1986. Acesso: jun/2021.

[25] FERNANDES JG. et al. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. **Epilepsia**; vol: 33. p. 132. 1992. Acesso: jun/2021.

[26] MATOS, R. L., et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, p. 786-814. 2017. Acesso: jun/2021.

[27] NUNES, Laura. Saúde realiza consulta pública sobre a incorporação do canabidiol para tratamento de epilepsia refratária. Portal do Governo Federal. 2021 Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-realiza-consulta-publica-sobre-a-incorporacao-do-canabidiol-para-tratamento-de-epilepsia-refrataria>> Acesso em mai/2021.

[28] AL-AQEEL, S. et al. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, 2017. Acesso: jun/2021.

[29] CHAPMAN, S. C. et al. Applying a perceptions and practicalities approach to understanding nonadherence to antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 56, n. 9, p. 1398-1407, 2015. Acesso: jun/2021.

[30] LIN, C. Y. et al. Effects of religiosity and religious coping on medication adherence and quality of life among people with epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 78, p. 45-51, 2018. Acesso: jun/2021.

[31] KEEZER, M. R. et al. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. **Lancet Neurol**, v. 15, p. 106-15, 2016. Acesso: jun/2021.

[32] MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. **Med Care**, v. 24, p. 67-74, 1986. Acesso: jun/2021.

[33] SVARSTAD, B. L. et al. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. **Patient Educ Couns**, v. 37, p. 113-24, 1999. Acesso: jun/2021.

[34] FERRARI, C. M et al. Factors associated with treatment non-adherence in patients with epilepsy in Brazil. **Seizure**, v. 22, p. 384-389, 2013. Acesso: jun/2021.

[35] IP, Q. et al. Economic impact of epilepsy and the cost of nonadherence to antiepileptic drugs in older Medicare beneficiaries. **Epilepsy Behav**, v. 80, p. 208-214, 2018. Acesso: jul/2021.

[36] TIMES, Pharmacy. Do You Know the Difference Between These Adherence Measures?. 2015. Disponível em: <<https://www.pharmacytimes.com/view/do-you-know-the-difference-between-these-adherence-measures>>. Acesso: jul/2021.

[37] HENNING, O. et al. Nonadherence to treatment regimens in epilepsy from the patient's perspective and predisposing factors: Differences between intentional and unintentional lack of adherence. **Epilepsia**, v. 60, p. 58-62, 2019. Acesso: jul/2021.

[38] MOURA, L. et al. Implementation of quality measures and patient-reported outcomes in an epilepsy clinic. **Neurology**, v. 93, p. 2032-2041, 2019. Acesso: jul/2021.

[39] BRASIL. Departamento Nacional de Transito. Resolução nº 425, de 27 de novembro de 2012. Acesso: jul/2021.

[40] KANG, J Y, et al. Driving and Epilepsy: a Review of Important Issues. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 16, p. 80, 2016. Acesso: ago/2021.

[41] TEDRUS, G M, et al. Factors associated with the employment situation and driving license of patients with epilepsy. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology** v. 16, p 136-142. 2010. Acesso: ago/2021.

[42] DASH, D. et al. Impact of health education on drug adherence and self-care in people with epilepsy with low education. **Epilepsy Behav**, v. 44, p. 213-217, 2015. Acesso: ago/2021.

[43] TANG, F. et al. The effects of medication education and behavioral intervention on Chinese patients with epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 37, p. 157-164, 2014. Acesso: ago/2021.

[44] USP, Jornal da. Aplicativo ajuda pacientes e médicos no controle da epilepsia 2021. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/universidade/aplicativo-ajuda-pacientes-e-medicos-no-controle-da-epilepsia/>>. Acesso: ago/2021.

[45] MUTANANA, N. General side effects and challenges associated with anti-epilepsy medication: A review of related literature. **Afr J Prim Health Care Fam Med**, v. 12, p. 1-5, 2020. Acesso: ago/2021.

[46] MUTANANA, N. Challenges associated with anti-epilepsy medication and use of complementary or alternative medicines among people with epilepsy in rural communities of Zimbabwe. **Malays J Med Biol Res**. v: 4 p. 53–60. 2017. Acesso: set/2021.

[47] Gamage R. Women and epilepsy, psychosocial aspects in Sri Lanka. **Neurolog Asia**. v: 9. p. 39-40. 2004. Acesso: set/2021.

[48] HIRAMA, S C, et al. Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**. v. 14, p. 184-192. 2008. Acesso: set/2021.

[49] WEI, Z. et al. The concept map of felt stigma in patient with epilepsy. **Seizure**, v. 80, p. 138-142, 2020. Acesso: set/2021.

[50] VITEVA, E. Stigmatization of patients with epilepsy: a review of the current problem and assessment of the perceived stigma in Bulgarian patients. **Epilepsy Behav**, v. 25, p. 239-343, 2012. Acesso: set/2021.

[51] AYDEMIR, N. et al. Determinants of felt stigma in epilepsy. **Epilepsy Behav**, v. 58, p. 76-80, 2016. Acesso: set/2021.

[52] BOU NASIF, M. et al. Epilepsy - from mysticism to science. **Rev Neurol (Paris)**, 2021. Acesso: set/2021.

[53] KOSHY, S. Role of pharmacists in the management of patients with epilepsy. **Int J Pharm Pract**, v. 20, p. 65-68, 2012. Acesso: set/2021.

[54] ABDUL RAHIM, M. I. et al. Gamification of Medication Adherence in Epilepsy. **Seizure**, v. 52, p. 11-14, 2017. Acesso: set/2021.

[55] ERNST, L. L. et al. Medication adherence in women with epilepsy who are planning pregnancy. **Epilepsia**, v. 57, p. 2039-2044, 2016. Acesso: set/2021.

8. ANEXOS

Nathalia M. 28.10.2021

Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)