

Tratamento Medicamentoso das **Epilepsias**

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Guilca Contreras-Caicedo

Loreto Ríos-Pohl



Tratamento
Medicamentoso
das **Epilepsias**

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Guilca Contreras-Caicedo

Loreto Ríos-Pohl

Tratamento Medicamentoso das Epilepsias

Copyright © 2014 – Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema, sem prévio consentimento da Editora, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Todos os direitos desta edição reservados a:

Leitura Médica Ltda.

Rua Rui Barbosa, 649

Bela Vista – São Paulo, SP

CEP 01326-010 – Telefax: (11) 3151-2144

E-mail: casalm@casalm.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Tratamento medicamentoso das epilepsias / editores
Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl – São Paulo :
Leitura Médica Ltda., 2014.
Vários colaboradores.
Bibliografia
ISBN 978-85-61125-0
1. Epilepsia – Tratamento 2. Epilépticos
3. Medicamentos – Administração I. Yacubian, Elza Márcia Targas.
II. Contreras-Caicedo, Guilca. III. Ríos-Pohl, Loreto.

Índice para catálogo sistemático:

1. Epilepsias : Tratamento medicamentoso : Medicina

Impresso no Brasil

2014

Editoras

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra, Professora de Neurologia do Centro Medico la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Loreto Ríos-Pohl

Professora Adjunta da Universidad de Chile. Chefe do Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Avanzado Clínica Las Condes. Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Colaboradores

Alicia Bogacz

Neurologista e Neurofisiologista. Integrante da Seção de Epilepsia do Instituto de Neurologia, Montevideú, Uruguai.

Américo Ceiki Sakamoto

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia, Neurocirurgia e Psicologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

André Palmini

Professor do Departamento de Medicina Interna da Divisão de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia e diretor científico do Programa Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Professor Titular de Neurologia do Departamento de Neurologia Familiar da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Carmen Lisa Jorge

Assistente Doutora da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora Adjunta Livre Docente do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Érika Viana

Neurologista, ex Residente da Divisão de Neurologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina e do Programa de Cirurgia da Epilepsia e Grupo de Estudos em Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, Rio Grande do Sul, Brasil.

Fernando Cendes

Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Guilca Contreras-Caicedo

Neuropediatra, Professora de Neurologia do Centro Medico la Trinidad, Caracas, Venezuela.

Iscia Lopes Cendes

Professora Titular do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Jaderson Costa da Costa

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

José Luiz Dias Gherpelli

Livre-docente em Neurologia. Assistente do Serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Letícia Pereira de Brito Sampaio

Assistente Doutora de Neuropediatria da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Loreto Ríos-Pohl

Professora Adjunta da Universidad de Chile. Chefe do Laboratório de Eletroencefalografia do Centro Avanzado Clínica Las Condes. Liga Chilena contra la Epilepsia, Santiago, Chile.

Luciano de Paola

Chefe do Serviço de Eletroencefalografia e Epilepsia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro – Centro de Atendimento Integral de Epilepsia do Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

Luis Carlos Mayor

Diretor da Clínica de Epilepsia do Departamento de Neurologia do Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colômbia.

Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo

Assistente Doutor da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo. Coordenador do Departamento de Neurofisiologia Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Professor Titular de Neurofisiologia, Departamento de Fisiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Maria Elisa Calcagnotto

Professora Adjunta do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Maria Luiza G. de Manreza

Assistente Doutora da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Marilisa Mantovani Guerreiro

Professora Titular de Neurologia Infantil do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil.

Patricia Braga

Mestre em Ciências Médicas, Professora Adjunta de Neurologia, Instituto de Neurologia, Facultad de Medicina, Universidad de la Republica, Montevidéo, Uruguai.

Patricia Saidón

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Silvia Kochen

Sección de Epilepsia da División de Neurología do Hospital R. Mejía, Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas do Instituto de Biología Celular y Neurociencias da Facultad de Medicina da Universidad de Buenos Aires – Consejo Nacional de Investigación Científico y Tecnológico (Conicet), Buenos Aires, Argentina.

Valentín Sainz Costa

Professor de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela, Caracas, Venezuela.

Vera Cristina Terra

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Epicentro - Centro de Atendimento Integral de Epilepsia - Hospital Nossa Senhora das Graças, Paraná, Brasil.

Estratégias medicamentosas nas epilepsias parciais: papel dos diagnósticos síndrômico e subsíndrômico

André Palmini

Professor do Departamento de Medicina Interna da Divisão de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Neurologia e diretor científico do Programa Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Érika Viana

Neurologista, ex Residente da Divisão de Neurologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina e do Programa de Cirurgia da Epilepsia e Grupo de Estudos em Neuropsiquiatria do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica, Rio Grande do Sul, Brasil.

Talvez a mais cabal demonstração da relevância dos diagnósticos síndrômico e subsíndrômico das epilepsias no planejamento de uma estratégia de tratamento, levando-se em conta a antecipada necessidade de doses elevadas de fármacos anti-epilépticos (FAEs) bem selecionados, advenha de um estudo francês¹ que recebeu grande atenção por parte da comunidade epileptológica internacional². O grupo da Salpêtrière, em Paris, avaliou, prospectivamente, as chances de controle completo das crises com FAEs em 1.696 pacientes que consultaram ambulatorialmente um serviço terciário de epileptologia, por um período de um a sete anos. Todos foram submetidos à extensa avaliação clínico-eletrográfica e também à ressonância magnética (RM). Em nível síndrômico, 82% dos pacientes com epilepsias generalizadas idiopáticas, mas apenas 45% dos pacientes com epilepsias parciais criptogênicas (sem lesão à RM) e 35% daqueles com epilepsias parciais sintomáticas, obtiveram controle completo das crises com FAEs por um período mínimo de um ano. Entretanto, talvez o dado mais valioso desse estudo relacione-se ao papel do diagnóstico subsin-

drômico na antecipação da resposta terapêutica. Por exemplo, entre os pacientes com epilepsia de lobo temporal, 31% daqueles sem esclerose hipocampal (criptogênicos), mas apenas 10% daqueles com esclerose hipocampal e 3% daqueles com lesão dupla (esclerose hipocampal + algum outro substrato patológico) obtiveram controle com medicação. Da mesma forma, apenas 24% dos pacientes com anormalidades do desenvolvimento cortical obtiveram controle completo. Por fim, esse estudo abordou um outro aspecto fundamental sobre o qual se baseiam as sugestões terapêuticas que serão apresentadas no presente capítulo, a saber, a questão da seleção das dosagens de acordo com os diagnósticos síndrômico e subsíndrômico das epilepsias. Mais da metade daqueles pacientes com epilepsias parciais, tanto criptogênicas quanto sintomáticas, que obtiveram controle completo das crises necessitaram de doses elevadas de FAEs, muitas vezes em politerapia. Exceto por epilepsia parcial associada à história de traumatismo cranioencefálico, em todas as subsíndromes de epilepsia parcial sintomática mais da metade dos pacientes que obtiveram con-

trole medicamentoso o fez com doses elevadas de um FAE ou com politerapia. Este artigo enfatiza a importância para o epileptologista dos diagnósticos síndromico e subsíndromico da epilepsia na construção da estratégia farmacológica visando ao controle das crises em pacientes com epilepsias parciais.

Tratar crises epiléticas e sua tendência à recorrência em pacientes com epilepsia é uma das atribuições mais frequentes dos neurologistas. Epilepsia é uma entidade com prevalência elevada^{3,4} e o grau de controle das crises com FAEs faz toda a diferença na vida de uma pessoa com epilepsia. Pacientes com crises bem controladas tendem a uma integração social adequada, enquanto aqueles com crises recorrentes, a despeito do uso de medicamentos, geralmente são relegados a um segundo plano na estratificação social. Assim, conhecer profundamente os FAEs, sua aplicação e os critérios que regem a seleção de esquemas de tratamento farmacológico para controlar crises epiléticas talvez seja uma das principais responsabilidades que um indivíduo assume quando decide ser neurologista. Do empirismo dos brometos à casualidade da descoberta do efeito antiepilético do valproato (VPA)⁵, a pesquisa científica está rapidamente evoluindo no sentido do desenvolvimento racional de FAEs, a partir de avanços no conhecimento de mecanismos intrínsecos aos agregados neuronais epileptogênicos^{6,7}. Assim, alguns “alvos” farmacodinâmicos que se correlacionam com redução da atividade epileptogênica já estão bem definidos, e os FAEs atualmente disponíveis provavelmente atuam por meio de um ou mais de uma série de mecanismos que reduzem a excitabilidade de agregados neuronais. Entre estes, incluem-se a redução de potenciais de ação repetitivos gerados pelo influxo de sódio, o aumento da atividade inibitória GABAérgica e a interferência na neurotransmissão de aminoácidos excitatórios, como glutamato e aspartato⁸. Muito embora seja inegável o avanço no conhecimento dos mecanismos de ação dos FAEs, os

parâmetros laboratoriais para definir que um determinado agente tem efeito antiepilético têm permanecido inalterados ao longo das últimas décadas e baseiam-se na propriedade de que fármacos reduzem a tendência e aumentam o limiar de crises induzidas experimentalmente pela injeção de pentilenotetrazol ou pela aplicação de eletrochoque em animais experimentais⁸. A decorrência direta disso é que ainda não se atingiu um estágio de desenvolvimento racional de FAEs baseado na etiologia (patologia) subjacente ao foco epilético. Esse aspecto será explorado ao longo deste capítulo, como uma das principais causas para o estágio ainda insatisfatório do arsenal terapêutico à disposição do neurologista para controlar as crises epiléticas. Existem duas maneiras de abordar clinicamente o tratamento de crises epiléticas, convivendo com as limitações inerentes ao desconhecimento de grande parte dos mecanismos fisiopatológicos e moleculares subjacentes a agregados neuronais epileptogênicos. Uma é aceitar de forma mais ou menos passiva as limitações e simplesmente selecionar fármacos e dosagens a partir de alguns padrões estabelecidos, como tipo de crises e obtenção de níveis séricos propostos como “adequados”. A outra abordagem, que será explicitada e detalhada neste capítulo, envolve uma postura ativa de selecionar fármacos, dosagens e combinações com base numa integração constante entre tipo de crises⁹, tipo de síndrome epilética¹⁰, além da presença, tipo e extensão de lesão estrutural subjacente (subsíndrome epilética). Além disso, será proposto que pacientes com uma mesma síndrome epilética sejam distribuídos ao longo de um espectro de severidade de epilepsia, devendo tal fato ser constantemente considerado na decisão sobre que dosagens atingir de determinados fármacos para obter controle adequado das crises¹¹. Deve-se enfatizar que a gravidade da epilepsia não varia apenas entre as diversas síndromes epiléticas, mas dentro de uma mesma síndrome. O reconhecimento ou não desse aspecto tem implicações práticas no grau

de controle das crises. Este capítulo, então, tentará abordar de forma prática essas e outras questões, procurando fornecer primariamente uma filosofia de abordagem no tratamento de crises epiléticas e também algumas sugestões práticas. Ao longo do capítulo serão mesclados dados e condutas bem estabelecidas com posturas derivadas da experiência prática dos autores. Sempre que factível, um e outro estarão claramente salientados e você, leitor, deverá fazer seu próprio julgamento a respeito da propriedade de algumas abordagens derivadas da experiência dos autores. Ao mesclar literatura com experiência pessoal, é possível contribuir um pouco mais para a abordagem prática do tratamento das epilepsias parciais. Primeiramente, serão apresentados alguns dados epidemiológicos sobre controle de crises epiléticas e uma breve discussão sobre aspectos conhecidos e desconhecidos que facilitam a ocorrência de crises em pacientes epiléticos. A seguir, serão discutidos brevemente alguns aspectos farmacológicos gerais. Para finalizar, há uma seção sobre as estratégias de seleção de fármacos, doses e combinações a partir daquela análise do cenário completo, envolvendo tipo de crise, síndrome, presença de lesão e distribuição do paciente ao longo do espectro de severidade na sua respectiva síndrome epilética.

Epidemiologia do controle das crises epiléticas nas epilepsias parciais

A experiência de ter ou presenciar uma ou mais crises epiléticas em um familiar próximo é universalmente descrita como um evento altamente traumático e que traz à mente a possibilidade de um problema muito sério, que poderá comprometer significativamente a qualidade de vida desse indivíduo. Aliás, o enorme receio de que crises epiléticas sinalizem uma vida de limitações e sofrimento é o principal responsável por

uma série de estigmas que acompanham os indivíduos com epilepsia, seus familiares e a população em geral. Ingredientes para isso não faltam: crises epiléticas ocorrem de forma imprevisível e suas manifestações, na maioria das vezes, têm um impacto social francamente negativo. Entretanto, a análise científica do prognóstico das epilepsias quanto às possibilidades de remissão ou controle altamente satisfatório com FAEs mostra um quadro muito mais otimista. Uma análise recente de 564 pacientes epiléticos acompanhados durante nove anos, de forma prospectiva, por clínicos gerais no Reino Unido, mostrou que mais de 85% obtiveram remissão ou controle completo das crises com FAEs por um período de três anos e 68%, por um período de cinco anos¹². Quando esses dados foram analisados à luz do tipo de crises, 80% dos pacientes com crises parciais e 91% daqueles com crises primariamente generalizadas obtiveram remissão durante, no mínimo, três anos. De modo interessante, mesmo quando os autores separaram os pacientes, de acordo com a provável etiologia da epilepsia, observou-se taxa elevada de remissão em todos os grupos. Por exemplo, 61% daqueles com epilepsia sintomática a um insulto remoto (grupo que engloba a maioria das epilepsias parciais) obtiveram remissão de cinco anos com o uso apropriado de FAEs. Uma outra forma de utilizar estudos populacionais como indicadores do prognóstico quanto ao controle das crises também foi proposta pelo mesmo grupo¹³, sugerindo quatro cenários prognósticos em relação às chances de controle das crises. Aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia têm uma condição muito leve, autolimitada, que remite em tempo relativamente curto, ou seja, após algum tempo os pacientes deixariam de ter epilepsia. Outros 30% desses pacientes têm crises facilmente controláveis com FAEs e, com tratamento adequado, permanecem longos anos em remissão. Um terceiro grupo, englobando aproximadamente 20% dos pacientes com epilepsia, tem uma forma de mais difícil controle, necessitando,

em geral, de doses elevadas de um ou mais FAEs, e, apesar disso, tendem a ter crises recorrentes de tempos em tempos (mesmo que persistam em remissão a maior parte do tempo). Os demais 20% dos pacientes com epilepsia têm crises refratárias aos FAEs, ao menos com aqueles até agora disponíveis no mercado. Um estudo detalhado a respeito da epidemiologia do controle das crises foi mencionado na abertura deste capítulo¹ e merece atenção especial.

Por fim, um estudo multicêntrico recente que comparou diferentes práticas de prescrição de FAEs em três centros¹⁴ mostrou que a taxa de controle completo das crises foi muito similar – aproximadamente 65% –, independentemente do FAE de primeira linha escolhido [lamotrigina (LTG), carbamazepina (CBZ) ou fenitoína (PHT)].

Desencadeantes de crises: conhecidos e desconhecidos, evitáveis e inevitáveis

Antes de discutir o tratamento farmacológico da epilepsia parcial, é importante ressaltar o papel de uma série de fatores, estados fisiológicos ou eventos na ocorrência ou precipitação de crises em pacientes com epilepsia. Muitos desses fatores afetam universalmente a ocorrência de crises, enquanto outros interferem nas crises de alguns pacientes, mas não são generalizáveis.

Dois aspectos universalmente válidos são cruciais aqui. O primeiro é que as crises epiléticas ocorrem de forma imprevisível. Não se sabe o que exatamente determina que uma crise ocorra em um determinado dia, em uma dada hora, ou seja, mesmo que a tendência a crises epiléticas de repetição esteja, por definição, sempre presente em pacientes com epilepsia, as crises em si ocorrem de forma aleatória e provavelmente sua ocorrência envolva inúmeras modificações sutis no controle fisiológico da atividade elétrica de grupos neuronais epileptogênicos¹⁵. Essa

imprevisibilidade da ocorrência de crises está na própria essência do desconhecimento científico sobre os aspectos mais essenciais da epilepsia, e médicos e pacientes devem aprender a conviver com tais incertezas e minimizá-las. A aplicação de fórmulas matemáticas ligadas à teoria do caos¹⁶ poderá elevar a capacidade de prever a ocorrência de crises em pacientes epiléticos.

O segundo aspecto, com aplicação universal em pacientes com epilepsia, é que a baixa adesão ao tratamento com FAEs é um dos principais, senão o principal precipitante de crises^{17,18}. Esse fato aumenta a responsabilidade do neurologista ao prescrever o tratamento antiepilético. Não há dúvidas de que uma boa adesão ao tratamento está diretamente ligada a uma escolha apropriada do FAE, sua forma de introdução, as dosagens a serem atingidas e eventuais associações entre esses medicamentos. Problemas em cada uma dessas etapas, os quais podem gerar efeitos colaterais indesejáveis (porém evitáveis) ou baixa eficácia quanto ao controle das crises, interferem na adesão ao esquema prescrito. Além disso, uma série de outros fatores pode precipitar crises epiléticas em pacientes propensos, devendo-se identificá-los e evitá-los quando possível. Em algumas situações, a identificação desses fatores precipitantes poderá demandar o uso de algumas estratégias terapêuticas mais específicas. Por exemplo, mulheres em idade fértil, com epilepsia parcial, comumente referem aumento da frequência das crises no período menstrual. Muitas chegam a referir que as crises somente ocorrem nessa fase de seu ciclo menstrual. Algumas estratégias têm sido propostas para lidar com tal situação. A mais comumente utilizada é tentar ajustar as doses do FAE que a paciente já vem usando com vistas a protegê-la também durante o período perimenstrual. Em outras palavras, a ideia é oferecer um nível de proteção antiepilética que controle a excitabilidade neuronal anormal em todos os momentos, incluindo o aumento da epileptogenicidade promovido pelas oscilações nos níveis de hormônios

sexuais. Entretanto, algumas dessas pacientes já estão recebendo doses bastante elevadas de um ou mais FAEs, de forma que aumentos adicionais, ao longo de todo o mês, podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis. Nesses casos, segundo a literatura internacional^{3,19} e os resultados obtidos na prática diária, recomenda-se a associação de clobazam (CLB) intermitente, iniciando três a quatro dias antes da data provável da menstruação e persistindo por mais três a quatro dias a partir disso. Naquelas pacientes que já utilizam CLB, recomenda-se elevar 10 mg (um comprimido) na dose diária no período perimenstrual. Da mesma forma, uma série de pacientes referirá maior chance de ocorrer crises em períodos nos quais estejam dormindo pouco, tenham passado por momentos de tensão emocional ou ingerido bebidas alcoólicas. Deve-se estar atento a esses fatos e tentar realmente ajudar tais pacientes. Auxiliá-los não significa criticá-los ou proibi-los, de forma indiscriminada, a exporem-se a situações em que esses fatores potencialmente desencadeantes de crises estarão presentes. O neurologista deve procurar ajustar as doses dos FAEs utilizados para a eventual possibilidade de que os pacientes exponham-se a situações que possam desencadear crises epiléticas, o que envolve uma análise individual de cada caso.

Não foi descoberta ainda uma forma de imunizar as pessoas, epiléticas ou não, a períodos de tensão ou estresse emocional. Conflitos e preocupações são parte da experiência humana de estar vivo. Assim, de nada serve aconselhar os pacientes para que “não se incomodem”, “procurem evitar situações de tensão emocional” e recomendações do gênero. Se um determinado paciente está passando por uma fase emocionalmente difícil, o melhor a fazer é ajustar as doses do(s) FAE(s) para o proteger, mesmo quando sob estresse. Notadamente, um estudo sobre eventos vitais “estressantes” e frequência de crises em pacientes com epilepsia não verificou uma associação significativa entre as variáveis²⁰. Um outro cenário comum

é representado por adolescentes e adultos jovens com epilepsia parcial e graus variados de controle medicamentoso, mas que desejam participar de atividades sociais inerentes a sua faixa etária. Tal fato vai envolver, necessariamente, a ingestão eventual de quantidades pequenas ou moderadas de bebidas alcoólicas e algumas noites com menos horas de sono. É muito difícil uma pessoa passar por uma adolescência normal sem vivenciar algumas dessas situações. Existem duas posturas possíveis. Uma é a que preconiza uma virtual proibição ao paciente de participar das atividades inerentes à sua faixa etária. Proíbe-se a ingestão de qualquer quantidade de bebidas alcoólicas e convencem-se os pais do adolescente de que ele deve dormir cedo para não elevar a frequência de crises. Isso tranquiliza o médico e os pais, mas cria um enorme conflito na vida do paciente, contribuindo muito para uma série de comorbidades psíquicas que esses jovens com epilepsia apresentam. A alternativa proposta é que se tente ajustar as doses de FAEs, da melhor forma possível, incluindo uma certa margem de segurança que acomode eventuais exposições a situações que potencialmente reduzam o limiar epileptogênico. Tal postura aumenta a adesão ao tratamento e induz no paciente a percepção de que suas características estão sendo respeitadas e o médico está fazendo todo o possível para diminuir o impacto funcional da epilepsia na sua vida. Por fim, um aspecto merece atenção especial. Muitas crianças (especialmente) com epilepsias parciais têm aumento da probabilidade de crises quando estão com febre. Não se trata de crianças com convulsões febris, mas com crises tanto na presença quanto na ausência de febre, mas nas quais o incremento da temperatura corporal ocasiona uma maior frequência de crises. Em um percentual significativo dessas crianças, encontra-se uma causa bem definida para infecções recorrentes, em geral das vias aéreas superiores. Otites, faringoamigdalites ou sinusites de repetição frequentemente provocam febre e, em seguida, crises epiléticas. A correção de predisponentes anatômicos para es-

sas infecções recorrentes provoca grande melhora da situação e deve ser ativamente buscada. Além disso, pode-se discutir com os pais aumentos transitórios da dosagem dos FAEs durante a vigência das infecções. Uma alternativa é aplicar a mesma estratégia discutida anteriormente a algumas mulheres com exacerbação de crises no período perimenstrual, ou seja, o uso intermitente de CLB.

Princípios básicos de farmacocinética para o uso adequado de fármacos antiepilépticos e planejamento da dosagem

Como com qualquer medicamento, a disponibilidade biológica de um FAE para agir no SNC será determinada por um processo dinâmico que se inicia pelas variáveis ligadas à sua absorção, prossegue com sua distribuição nos diversos compartimentos corporais e culmina com os mecanismos para sua eliminação, por meio de processos metabólicos e excretórios. A ordenação temporal desses processos durante tratamento crônico por via oral, como no caso do tratamento da epilepsia, não deveria sugerir que se trata de passos estanques. Na realidade, à medida que um fármaco é absorvido, passa a ser distribuído e metabolizado de forma que esses processos praticamente coexistem no tempo. Sua divisão tem, principalmente, fins didáticos. O primeiro fator limitante da eventual ação de FAEs ingeridos por via oral é o percentual absorvido, bem como a velocidade de sua absorção enteral. Tal fato depende da hidro e lipossolubilidade do medicamento, bem como do pH gástrico no momento da ingestão. Como exemplo prático, é fundamental lembrar que a presença de alimentos no estômago retarda a absorção do VPA, enquanto aumenta a absorção da carbamazepina (CBZ)¹⁷. A velocidade da absorção determinará o tempo necessário para que o fármaco atinja sua concentração máxima. Ao mesmo tempo que é absorvido e entra

na circulação sistêmica, o fármaco passa a distribuir-se nos diversos tecidos corporais, novamente dependendo de seu grau de lipo e hidrossolubilidade e da proporção que se liga às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O volume de distribuição (Vd), particular a cada fármaco, mede-se a partir da quantidade que sai da circulação sistêmica para distribuir-se nos tecidos²¹. Assim, Vd é uma espécie de medida “retrospectiva”: não indica um volume real, mas o volume no qual o fármaco deveria distribuir-se para explicar seu nível de desaparecimento da circulação. Essa distribuição do fármaco é responsável pela queda inicial de sua concentração sérica. Quanto maior o Vd, mais rápida será essa queda. Por exemplo, diazepam deve a seu grande Vd sua ação antiepiléptica de curta duração. O processo farmacocinético seguinte é a metabolização do fármaco, responsável por sua eliminação gradual do organismo. Quase todos os FAEs em uso corrente são biotransformadas (metabolizadas) por via hepática. Alguns metabólitos, produtos da biotransformação, têm efeito antiepiléptico, como é o caso notório da CBZ-10,11-epóxido²². Particularidades no metabolismo hepático dos FAEs serão os principais responsáveis pelo cuidado que se deve ter no planejamento da dosagem e, especialmente, no tocante a interações medicamentosas. O conceito de meia-vida biológica de um fármaco está intrinsecamente ligado a seu metabolismo hepático: a meia-vida biológica refere-se ao tempo necessário para que a concentração sérica do medicamento diminua em 50% após a absorção e a distribuição terem sido completadas. Assim, FAEs com metabolização mais rápida terão meia-vida menor e, com isso, determina-se a necessidade de administrações mais frequentes. O metabolismo hepático é efetuado por meio de sistemas enzimáticos, os quais são sensíveis a diferentes fatores, principalmente disfunção hepática, e à influência de outros fármacos, particularmente outros FAEs. Alguns medicamentos são indutores enzimáticos, ativando o sistema. Quando usados

em combinação, aceleram a eliminação do outro medicamento, reduzindo sua meia-vida. Outros fármacos são inibidores enzimáticos, reduzindo a velocidade de metabolização de um outro medicamento usado em associação, aumentando, assim, sua meia-vida. Essa característica de os FAEs interferirem no metabolismo uns dos outros, no nível dos sistemas enzimáticos hepáticos, é a principal responsável pela maior incidência de efeitos colaterais tóxicos e pouca eficácia do controle de crises com esquemas politerápicos. O corolário dessa constatação é que o tratamento monoterápico tem marcadas vantagens farmacocinéticas. Além disso, estudos controlados mostraram que as vantagens adicionais em termos de controle de crises com esquemas politerápicos são pouco significativas e, geralmente, não compensam os efeitos indesejáveis discutidos anteriormente²³. Deve-se reservar a politerapia a situações bem específicas, que serão discutidas mais adiante. Com base nos aspectos discutidos antes, pode-se estabelecer os princípios que devem ser considerados para planejar a dosagem de um determinado FAE. O objetivo final é atingir e manter níveis séricos elevados o suficiente para proteger o paciente do risco de crises, sem que efeitos colaterais tóxicos sejam induzidos. Isso é obtido, principalmente, por meio do conhecimento da meia-vida biológica do fármaco e do potencial efeito farmacocinético da interação com outros fármacos (se tal fato for inevitável). Uma regra prática é que o intervalo de dose deveria corresponder à metade da meia-vida do FAE. Com isso, o paciente protege-se de um eventual atraso na ingestão do medicamento e até mesmo de se esquecer de ingeri-lo. A prática de prescrever o medicamento a intervalos de uma meia-vida possibilita que, próximo a cada tomada, seus níveis séricos estejam perigosamente próximos do limite inferior do assim chamado intervalo terapêutico^{17,18}. Como será visto mais adiante, o planejamento da dosagem dependerá muito da gravidade da epilepsia, analisada individualmente para cada paciente.

Níveis séricos: quando solicitar e como interpretar?

A determinação dos níveis séricos de FAEs gera várias confusões. A premissa básica é a de que as concentrações séricas dos FAEs deveriam situar-se dentro de um intervalo ou “faixa terapêutica”. Do ponto de vista estatístico, isso estaria associado ao controle adequado das crises. Assim, níveis séricos aquém da faixa terapêutica deixariam o paciente “desprotegido” no tocante ao controle de crises e níveis séricos acima da faixa terapêutica estariam associados a efeitos colaterais dose-dependentes. O corolário dessa premissa básica é que a determinação dos níveis séricos dos FAEs seria o “guia” para proceder-se a modificações na sua forma de administração, incluindo incrementos ou reduções nas dosagens. Entretanto, a experiência prática é outra, mostrando que modificações na administração dos FAEs devem ser exclusivamente determinadas pela resposta clínica do paciente no tocante ao controle de crises e aos eventuais efeitos adversos. Níveis séricos acima ou abaixo da faixa terapêutica não têm nenhum significado prático, a menos que o paciente não esteja com as crises controladas ou esteja apresentando efeitos colaterais tóxicos. É muito importante que o epileptologista tenha uma visão abrangente das síndromes epiléticas e compreenda que existe uma variabilidade muito grande entre os pacientes no que diz respeito à gravidade da condição epilética em cada síndrome. Como será visto mais adiante, em uma mesma síndrome, encontram-se pacientes com epilepsias mais leves e outros com crises mais resistentes à terapêutica. O estabelecimento das dosagens dos FAEs mediante determinação dos níveis séricos deve levar em conta essa variabilidade. Uma abordagem exclusivamente “laboratorial” – aumentando ou reduzindo a dosagem dos FAEs apenas pelo valor do nível sérico – frequentemente trará prejuízos ao paciente, complicando o controle de suas crises.

Aceitam-se como indicações para determinar os níveis séricos dos FAEs¹⁸: avaliar o grau de adesão ao tratamento, quando há suspeita de baixa adesão; determinar se a recorrência de crises no início ou durante o tratamento deve-se a níveis séricos “baixos” de um ou mais FAEs; determinar se o surgimento de sintomas sugestivos de toxicidade, incluindo distúrbios comportamentais, deve-se efetivamente a níveis séricos excessivamente elevados; determinar qual fármaco é responsável por efeitos colaterais tóxicos, quando mais de um FAE é usado.

Conduta prática das epilepsias parciais

Como se mencionou na introdução deste capítulo, é essencial transmitir uma abordagem prática do tratamento das epilepsias parciais que considere fatores identificáveis pela anamnese, pelos exames de imagem cerebral e pela evolução clínica do paciente. A abordagem inicia-se por um diagnóstico acurado do tipo de crises e da síndrome epiléptica e segue com a obtenção da maior quantidade possível de dados referentes à etiologia da epilepsia e à evolução do quadro desde o início das crises. O primeiro aspecto a salientar diz respeito ao fato de que é muito diferente tratar pacientes com epilepsia recém-diagnosticada e pacientes com epilepsias “crônicas”. Conforme mencionado na seção sobre a epidemiologia do controle das crises, a maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tende a evoluir com formas leves da doença e o controle farmacológico das crises não costuma ser difícil. A simples seleção de um FAE seguro, em monoterapia e em doses medianas, costuma controlar as crises na maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada. Por outro lado, o grande desafio farmacológico está em obter o controle completo das crises naqueles que demonstraram não ter formas leves de epilepsia parcial e que evoluem com crises recorrentes, frequentemente refratárias

a alguns esquemas farmacológicos já testados a longo da vida, ou com controle intermitente das crises, ou seja, que estejam passando períodos com bom controle e períodos com recorrência de crises, necessitando modificar o tipo e/ou as doses de FAEs. É ao subgrupo de pacientes cujas crises persistem após o tratamento inicial com doses médias de um FAE bem selecionado, ou seja, aqueles 40% de pacientes que mostram clara tendência a evoluir de forma crônica, com chances não mais que razoáveis de remissão, que serão dedicadas as observações que se seguem.

Durante muito tempo, os estudos disponíveis mostravam CBZ como o FAE mais eficaz no controle das crises parciais, com ou sem generalização secundária^{23,24}. Muito embora alguns estudos não tenham mostrado diferença estatisticamente significativa quanto ao controle de crises parciais e secundariamente generalizadas entre CBZ, PHT e VPA²⁵⁻²⁷, estudos mais completos apontavam na direção de que CBZ seria o FAE mais eficaz no controle das crises parciais^{23,24}. Estudos mais recentes, ao incorporarem FAEs mais modernos, têm mostrado que oxcarbazepina (OXC) apresenta o mesmo potencial terapêutico de CBZ e pelo menos um grande estudo sugere que lamotrigina (LTG) pode ser considerada o FAE escolhido para crises parciais²⁸. Para a maioria dos pacientes com epilepsia recém-diagnosticada, não faz muita diferença tratar as crises com PHT, VPA, CBZ, OXC ou LTG, pois o controle é obtido em um percentual de mais de 60% dos casos com qualquer um dos fármacos em monoterapia. Entretanto, pacientes com formas mais crônicas, graves e difíceis de epilepsia parcial respondem preferencialmente a doses elevadas de CBZ ou OXC quando comparadas a doses de semelhante magnitude de PHT ou VPA. Algumas síndromes e subsíndromes epiléticas estão significativamente mais representadas no grupo das epilepsias parciais com evolução mais crônica e outras no grupo daquelas epilepsias de mais fácil tratamento. Assim, incorporou-se a dimensão etiologia na abordagem terapêutica. Mais

especificamente, muito embora alguns pacientes com epilepsias associadas a lesões estruturais fixas, não progressivas e identificáveis por estudos de imagem por RM possam ter suas crises controladas de forma mais fácil, a maioria necessita de doses elevadas de FAEs, eventualmente de politerapia racional¹. Assim, pacientes com epilepsias neocorticais associadas a displasias corticais^{1,29}, lesões atróficas ou glióticas e pacientes com epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal^{1,30} frequentemente só são controlados com doses elevadas de FAEs, o que significa doses elevadas de CBZ, da ordem de 1.200 a 1.600 mg/dia (ou OXC 1.800 a 2.400 mg/dia) em mono ou politerapia racional (associadas, por exemplo, a 10 ou 20 mg de clobazam). Em alguns casos, entretanto, tem-se obtido um controle muito bom nessas epilepsias “crônicas” com a combinação cautelosa de VPA e LTG. Esse é um achado interessante, uma vez que essa combinação tem sido altamente eficaz no controle de crises generalizadas graves, como *drop attacks*³¹, e sua indicação também para crises parciais poderia ser discutível. Entretanto, o fato é que muitos pacientes que não respondem à combinação de CBZ ou OXC com clobazam podem ter excelente controle das crises com a associação de VPA e LTG, que demanda dois cuidados práticos muito importantes:

- Após algumas semanas ou meses de tratamento, vários pacientes desenvolvem um quadro de ataxia e outros sintomas cerebelovestibulares, necessitando reduzir (geralmente discretamente) as doses de um ou de ambos os fármacos (busca-se dose de VPA por volta de 1.500 mg/dia associada a uma dose de LTG da ordem de 150 a 200 mg/dia) frequentemente, essa combinação necessita que as doses de LTG sejam adicionalmente reduzidas em 25 a 50 mg, até controlar os efeitos colaterais. Outras vezes, pode ser necessária também uma discreta redução do VPA. Como o VPA aumenta muito os níveis séricos de LTG, esse cuidado com as doses é bem importante.

- Há o risco de se desenvolver reações imunológicas que podem ser graves, inclusive chegando à síndrome de Stevens-Johnson. O paciente deve ser alertado para interromper imediatamente a LTG se surgirem reações cutâneas e/ou febre.

Alguns desses conceitos, especialmente a maior probabilidade de que determinadas síndromes ou subsíndromes epiléticas sejam acompanhadas de maior probabilidade de refratariedade medicamentosa e, com isso, necessitem de uma abordagem farmacológica mais agressiva para que ao menos alguns pacientes consigam um controle satisfatório, têm sido recentemente corroborados por diversos estudos recentes, além daquele discutido em detalhes na abertura deste capítulo. Ao compararem pacientes com epilepsia de lobo temporal com e sem história de crises febris na infância, Kanemoto et al.³² mostraram que as chances de controle medicamentoso são muito menores naqueles pacientes nos quais história de crises febris complicadas (duração superior a 15 minutos ou parestesia pós-ictal) estava presente quando comparados àqueles sem história de crises febris na infância. Pacientes com crises febris simples tinham chances intermediárias de controlar as crises com medicação. Além disto, pacientes com epilepsias parciais que apresentam crises de queda súbita ao solo (*drop attacks*) têm alta taxa de refratariedade a FAEs³³. Uma outra forma de analisar essas questões seria imaginar que muitas formas de epilepsia parcial têm seus pacientes agrupados no extremo mais grave do espectro de controlabilidade das crises, enquanto outras formas têm seus pacientes distribuídos seja no extremo de mais fácil controle, seja de forma mais equilibrada ao longo desse espectro ou *continuum*. Nesse sentido, aqueles com epilepsias rolândicas e outras formas de epilepsias benignas⁴, pacientes com formas familiares de epilepsia de lobo temporal³⁴ ou epilepsia frontal autossômica dominante e crises noturnas³⁵, para citar apenas algumas delas, estão distribuídos no extremo de mais fácil controle; pacientes com epilepsias parciais criptogênicas ou associadas a algumas neoplasias

sias benignas estariam distribuídos de forma mais equilibrada ao longo do espectro (ou *continuum*) de controle, enquanto a maior parte daqueles com epilepsias neocorticais ou límbicas sintomáticas tenderia a ter crises de difícil controle. Esse conceito parece extremamente relevante, pois não se deve esperar controle adequado das crises desses últimos pacientes com doses médias de FAEs nem que CBZ em doses elevadas esteja incluída no esquema de tratamento. O que se observa frequentemente é que a não identificação desses pacientes leva a uma série de tentativas frustradas de tratamento, com a associação de múltiplos FAEs, geralmente em doses submáximas. A incorporação dos diagnósticos síndrômico e subsindrômico na decisão de como selecionar e utilizar FAEs eleva muito as chances de controlar as crises^{1,36,37}.

Uma vez caracterizada a refratariedade a doses elevadas (adequadas) de CBZ ou OXC em monoterapia, tenta-se politerapia racional que inclua CBZ ou OXC. Geralmente, opta-se por uma associação com clobazam¹⁹. Quando ineficaz, busca-se a associação de OXC ou CBZ com PHT ou VPA ou a troca pela associação de VPA com LTG. A partir dos resultados do SANAD, entretanto, muitas vezes se tem tentado combinar doses robustas de LTG (300 a 500 mg/dia) e clobazam (ou, algumas vezes, OXC). Não se costuma dar importância à mensuração de níveis séricos, pois, como foi indicado anteriormente, o conceito de níveis séricos é secundário àquele do tipo de síndrome epiléptica que se pretende tratar. Prefere-se o conceito de “doses máximas toleradas”³⁸ e interrompe-se a elevação das doses somente quando se obtém controle satisfatório ou surgem efeitos colaterais claramente indesejáveis.

Quando mesmo assim as crises persistem refratárias ao tratamento medicamentoso

Mesmo com uma abordagem correta em termos de seleção de FAEs, suas doses e associações

farmacológicas, por volta de 20% dos pacientes epilépticos (ou 50% daqueles com formas mais crônicas de epilepsia, que não respondem facilmente ao manejo com doses médias em monoterapia de um dos FAEs tradicionais) persistirão com crises refratárias ao tratamento medicamentoso^{13,23}. Tal fato tem diversas implicações teóricas e práticas, duas das quais merecem uma breve consideração. Em primeiro lugar, o percentual relativamente alto de pacientes com crises refratárias (especialmente caso se considere que a maioria é constituída por pacientes com formas sintomáticas de epilepsia parcial) mostra como se sabe pouco a respeito dos mecanismos causadores de atividade epileptogênica nos diferentes tipos de patologia cortical. Mais do que isso, ressalta o fato de que os paradigmas ainda hoje utilizados para identificar um fármaco como antiepiléptico são insatisfatórios segundo uma perspectiva “etiológica”. Não há razão para que os mecanismos celulares subjacentes à epileptogenicidade da esclerose hipocampal³⁹ sejam os mesmos que aqueles das displasias corticais⁴⁰, por exemplo, mas mesmo assim se abordam as crises epilépticas nas duas entidades de forma farmacologicamente idêntica. Assim, uma modificação no cenário atual - um nível insatisfatório de controle de crises em pacientes com epilepsias parciais sintomáticas - depende de uma mudança no paradigma do desenvolvimento de FAEs, que deve cada vez mais se basear no efeito antiepiléptico em modelos experimentais de “patologias corticais específicas”. Em segundo lugar, o neurologista deve ter um *approach* objetivo no que tange à identificação de pacientes com alto risco de refratariedade ao tratamento farmacológico. O diagnóstico síndrômico^{32,33,11} precoce e a instituição de uma terapêutica adequada, com base no que se propôs anteriormente, deve permitir a identificação de pacientes com crises refratárias após um período médio de dois a quatro anos (ou menos dois) de tentativas racionais de tratamento (e não de 20 a 40 anos, como é o quadro atual). Definida a intratabilidade medicamentosa, o paciente deve ser en-

caminhado a um centro especializado na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsias refratárias⁴¹. O tratamento cirúrgico da epilepsia parcial refratária tem passado por uma enorme transformação, e um significativo contingente de pacientes tem suas crises satisfatoriamente controladas após procedimentos cirúrgicos adequadamente indicados⁴². Não há mais por que condenar indivíduos com epilepsia a uma vida de privações e sofrimento quando os FAEs, utilizados de forma adequada e racional^{43,13}, não conseguem controlar as crises incapacitantes⁴².

Referências bibliográficas

1. Semah F, Picot M-C, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998;51:1256-62.
2. Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically intractable epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology*. 1998;51:1243-5 [Editorial].
3. Duncan JS, Shorvon SD, Fish D. *Clinical epilepsy*. London: Churchill Livingstone, 1995.
4. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 2): S1-S3.
5. Brodie M. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. In: *Epilepsy: a Lancet review*. London, 1990. p. 20-5.
6. Avoli M. Gaba-mediated synchronous potentials and seizure generation. *Epilepsia*. 1996;37:1035-42.
7. Olsen RW, Avoli M. Gaba and epileptogenesis. *Epilepsia*. 1997;38: 399-407.
8. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1996;37(suppl. 6):S4-S11.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
11. Palmieri A, Calcagnotto ME, Oliveira AJ. Drogas antiepilépticas. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos, 1996. p. 323-38.
12. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997;38:31-46.
13. Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, et al. *The treatment of epilepsy*. London, Blackwell Science, 1996
14. Szoek C, Sills GJ, Kwan P, et al. Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly treated epilepsy: data from international pharmacogenetic cohorts. *Epilepsia*. 2009;50:1689-96.
15. Schwartzkroin PA. Origins of the epileptic state. *Epilepsia*. 1997;38:853-8.
16. Gleick J. *Chaos*. New York: Penguin Books, 1987.
17. Engel J Jr. Antiepileptic drugs. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989a. p. 410-42.
18. Engel J Jr. General principles of treatment. In: *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F. A. Davis Company, 1989b. p. 380-409.
19. Guberman A, Couture M, Blaschuk K, et al. Add-on trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. *Can J Neurol Sci*. 1990;17:311-6.
20. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, et al. Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:336-43.
21. Theodore W. Basic principles of clinical pharmacology. *Neurol Clinics*. 1990;8:1-13.
22. Theodore W. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs: selected topics. *Neurol Clinics*. 1990;8:177-91.
23. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313:145-51.
24. Mattson R, Cramer J, Collins J, et al. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*. 1992;327:765-71.
25. Callaghan N, Kenny RA, O'Neil B, et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients

- with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:639-44.
26. Richens A, Davidson DLW, Cartlidge NEF, Easter DJ. Adult EPITEG Collaborative Group. A multi-centre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:682-7.
 27. Verity CM, Hosking J, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in pediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:97-108.
 28. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1000-15.
 29. Palmini A, Gambardella A, Andermann F. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35 (suppl. 6):S57 - S71.
 30. Jackson G, Berkovic S, Tress B, et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1990;40(12): 1869-75.
 31. Machado VH, Palmini A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a proof of concept, open label study. *Epilepsia*. 2011;52:1303-10.
 32. Kanemoto K, Takuji N, Kawasaki J, et al. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;64:245-8.
 33. Tinuper P, Cerullo A, Marini A, et al. Epileptic drop attacks in partial epilepsy: clinical features, evolution, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998;64:231-7.
 34. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40: 227-35.
 35. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;343: 515-7.
 36. Benbadis SR, Lüders HO. Epileptic syndromes: an underutilized concept. *Epilepsia*. 1996; 37:1029-34.
 37. Palmini A, Calcagnotto ME. Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM (eds.). *Epilepsia*. 2. ed. São Paulo, Lemos, 1996. p. 391-411.
 38. Elkis L, Bourgeois B, Wyllie E, et al. Efficacy of a second antiepileptic drug after failure of one drug in children with partial epilepsy. Proceedings of the Sixth International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium, Bielefeld, Germany, 1995.
 39. Sloviter RS. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;35:640-54.
 40. Spreafico R, Battaglia G, Arcelli P, et al. Cortical dysplasia: an immunocytochemical study of three patients. *Neurology*. 1998;50:27-36.
 41. Engel J. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med*. 1996;334:647-52.
 42. Scheuer M, Pedley T. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med*. 1990;323:1468-74.