UniSALESIANO

Livro do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium - Araçatuba (São Paulo)

Princípios Elementares em Sistema Nervoso

Epilepsia

Dr. Marco Túlio França
Dr. Sérgio Irikura

2ª Edição
2025

UniSALESIANO

Livro do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium - Araçatuba (São Paulo)

Princípios Elementares em Sistema Nervoso

Epilepsia

Dr. Marco Túlio França
Dr. Sérgio Irikura

2ª Edição
2025

MSMT UniSALESIANO Araçatuba
Rodovia Senador Teotônio Vilela, 3.821 - Jardim Alvorada - Araçatuba - SP - Brasil
Tel. (18) 3636-5252 - Fax (18) 3636-5274
E-mail: unisalesiano@unisalesiano.com.br
Site: www.unisalesiano.edu.br

Projeto Editorial
MSMT - UniSALESIANO

Diretor-Geral
Pe. Paulo Fernando Vendrame

Pró-Reitor de Ensino, Pesquisa e Pós-Graduação
Prof. Dr. André Luís Ornellas

Coordenador do Curso de Medicina
Prof. Dr. Antônio Henrique Poletto

Produção e Revisão de Textos
Prof. Me. Fernando Sávio
Dr. Marco Túlio França
Dr. Sérgio Irikura

Capa e Projeto Gráfico
Rosiane Cerverizo

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Papa João Paulo II - UniSALESIANO - Campus Araçatuba – SP

França, Marco Túlio, 1960 -
F814p Princípios elementares em sistema nervoso: epilepsia / Dr. Marco Túlio França 2.ed. – Araçatuba:
UniSALESIANO, 2024.
99p.
ISBN 978-65-87577-09-8

1. Neurologia. 2. Epilepsia. I Título.

CDU 616.8

Cópias autorizadas no todo ou em parte desde que citada a fonte.

APRESENTAÇÃO

Com grande satisfação, apresento o mais recente e-book do neurocirurgião e professor do Curso de Medicina do UniSALESIANO, Dr. Marco Túlio França, intitulado "Princípios Elementares em Sistema Nervoso - Epilepsia". A epilepsia é atualmente reconhecida pelo Ministério da Saúde como uma doença cerebral crônica, com implicações psicológicas, sociais e cognitivas, afetando diretamente a qualidade de vida das pessoas acometidas.

Neste livro, o Dr. Marco Túlio França guia os leitores por uma jornada de conhecimento e expertise, oferecendo uma visão abrangente sobre a epilepsia. Sua experiência como neurocirurgião e educador médico se reflete em uma abordagem acessível e informativa para tratar desse tema complexo. Cada página deste e-book traz informações valiosas para profissionais de saúde, acadêmicos de medicina e aqueles impactados por esta condição.

Acreditamos que esta obra contribuirá significativamente para o entendimento e tratamento da epilepsia, promovendo uma melhora na qualidade de vida daqueles que enfrentam esse desafio diariamente. Que este e-book seja uma fonte valiosa de conhecimento e um guia compassivo para todos que buscam compreensão e alívio para a epilepsia.

Pe. Paulo Fernando Vendrame
Reitor e Diretor-Geral do
UniSALESIANO Araçatuba e Lins

SOBRE O AUTOR

por Rosiane Cerverizzo e Monique Bueno

Graduado em Medicina, em 1983, pela Faculdade de Medicina do Centro de Ensino Superior de Valença (CESVA), Valença (RJ), **Dr. Marco Túlio França** trilhou um caminho de excelência desde o início.

Com uma Residência Médica pelo Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS-Ministério da Educação e Cultura), Hospital do Andaraí, Rio de Janeiro - RJ, em 1988, ele solidificou seus conhecimentos e habilidades, preparando-se para uma carreira de impacto na medicina. O reconhecimento de sua expertise veio com a obtenção do Título de Especialista pela Associação Médica Brasileira (AMB) e sua posição como Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia.

Seu compromisso com a neurocirurgia também se estendeu ao seu papel como Presidente do Departamento de Neurocirurgia da Associação Paulista de Medicina (APM), demonstrando sua liderança e dedicação à profissão.

Ao longo dos anos, atuou como Vice-Presidente da Associação dos Neurocirurgiões de São Paulo (SONESP) e como Secretário Geral da So-

ciedade Brasileira de Neurocirurgia. Além disso, desempenhou um papel fundamental como Secretário Executivo da Federação Latino-Americana de Sociedades de Neurocirurgia (FLANC) e como Diretor da Sociedade de Cirurgia Neurológica del Cono Sur, ampliando sua influência e impacto internacional.

A paixão pela educação também foi evidente em sua carreira acadêmica, tendo sido Professor de Neurologia no Centro de Ensino Superior de Valença RJ (CESVA) e Neurocirurgião do Hospital Unimed Araçatuba-SP.

A profundidade de seu conhecimento é refletida em seu papel como Professor do Caderno de Sistema Nervoso do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium – UniSALESIANO – Araçatuba-SP. Sua história é um exemplo inspirador para todos na área da medicina, mostrando que o compromisso com a excelência, a educação e a inovação pode moldar um legado duradouro.

SOBRE O AUTOR E REVISOR

Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora

Título de Especialista em Neurologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - MEC

Título de Especialista em Medicina de Urgência pela Associação Médica Brasileira (AMB)

Título de Especialista em Clínica Médica pela Associação Médica Brasileira (AMB)

Mestrado em Neurologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - MEC

Professor de Neurologia e Neuroanatomia do UniSalesiano, Campus de Araçatuba-SP.

PREFÁCIO

Sejam todos bem-vindos a mais esta publicação da série ***Princípios Elementares em Sistema Nervoso***, agora abordando o tema ***Epilepsia*.** Seguindo a mesma filosofia das publicações anteriores, ***Exame Neurológico e Punção Lombar***, ***Acidentes Vasculares Encefálicos*** e ***Cefaleias***, esse e-book é voltado para o aluno em formação, e para os médicos generalistas que queiram rever os conceitos básicos sobre o tema, podendo assim utilizá-lo como uma fonte rápida de informações, otimizando assim o aprendizado e o atendimento dos nossos pacientes.

Clique para acessar os livros

Tenham todos uma boa leitura!

Dr. Marco Túlio França
Neurocirurgião

ÍNDICE

Introdução / Conceitos Iniciais 11

Classificação 14

Crises Focais 16

Crises Generalizadas 19

Nova Classificação 23

Etiologia 26

Conduta Propedêutica 29

Síndromes Epilépticas 37

Conduta Terapêutica 41

Comorbidades em Epilepsia 87

Referências 96

INTRODUÇÃO / CONCEITOS INICIAIS

A epilepsia é hoje considerada, pelo Ministério da Saúde, como uma doença cerebral crônica, com consequências psicológicas, sociais e cognitivas, que prejudica diretamente a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Estima-se que até 3,0% da população mundial irá apresentar uma crise epiléptica ao longo de sua vida, no entanto, apenas 1/3 dessas pessoas apresentarão uma nova crise, estando a prevalência da Epilepsia em torno de 0,5% a 1,0% (1).

É essencial, ao abordarmos este tema, o conhecimento da conceituação dos termos, adotada pela Liga Internacional de Combate à Epilepsia (ILAE) desde 2014 (2).

Crise Convulsiva: quadro clínico caracterizado pela presença de movimentos involuntários tônicos (rigidez) e clônicos (contrações repetitivas) dos membros, de duração transitória (geralmente em torno de alguns segundos até cinco minutos), que pode afetar todo o corpo (crise generalizada) associando-se a perda da consciência, ou afetar apenas um lado do corpo (crise focal) sem haver necessariamente a perda da consciência. Os pacientes podem apresentar salivação excessiva (sialorreia), mordedura de língua e/ou mucosa oral/labial, além de incontinência esfincteriana.

Crise Epiléptica: quadro clínico caracterizado por manifestações neurológicas motoras (crises convulsivas) ou não motoras que podem ser sensitivas (parestesias de um lado do corpo), olfativas (percepção de aromas desagradáveis), visuais, auditivas, autonômicas, disfásicas, e até psíquicas. São de duração transitória, e sempre associada à atividade elétrica neuronal anormal, isto é, durante a crise, sempre existirá alteração no eletroencefalograma! No período entre uma crise e outra (período intercrítico) **podemos observar ou não** alterações no eletroencefalograma (EEG).

Crises Epilépticas Provocadas: são aquelas que ocorrem na presença de algum fator clínico sistêmico, gerador de atividade neuronal anormal, ou seja, gerador de crises epilépticas, que são potencialmente reversíveis, como por exemplo, febre, hipoglicemia, hiponatremia, alterações renais, hepáticas, abstinência de álcool e drogas, intoxicações exógenas, etc.

Crises Epilépticas Sintomáticas Agudas: não deixam de ser crises provocadas, no entanto, recebem esse nome quando ocorrem na vigência de lesão anatômica, estrutural do SNC, tais como, traumatismos, hemorragias espontâneas, tumores e infecções.

Crises Epilépticas Reflexas: são denominadas assim, aquelas que ocorrem sequencialmente à um estímulo externo, por exemplo, um estímulo visual (luzes/foto-estímulo) ou auditivo (sons simples, e até mesmo músicas elaboradas), ou, até mesmo, um movimento realizado pelo paciente, por exemplo mastigação, deglutição, etc...

Epilepsia: é uma doença em que o cérebro apresenta **predisposição persistente** para gerar crises epilépticas recorrentes sem um fator provocador sistêmico ou estrutural do SNC. Para se ter o diagnóstico é preciso que ocorram ao menos duas crises, ***sem um fator desencadeante***, com intervalo superior a 24 horas.

Síndrome Epiléptica: conjunto de sinais e sintomas semelhantes, associados aos mesmos padrões de achados nos exames complementares (EEG, Tomografia Computadorizada do Encéfalo e Imagem por Ressonância Magnética do Encéfalo), e que ainda apresentam curso clínico e prognóstico semelhantes._

Evento Não Epiléptico: quadro clínico sugestivo de crise epilética, mas sem alterações no EEG, geralmente ocasionado por problema psiquiátrico ou simulação, ou também em distúrbios autonômicos como síncopes vaso-vagais e outros. Na suspeita se é uma crise epiléptica ou não, lançamos mão de um exame chamado Vídeo-EEG, onde o paciente fica internado e continuamente monitorizado por aparelhos de EEG e de gravação de imagem, até que tenha uma crise, e, durante a crise, observamos se existe ou não alteração no EEG.

CLASSIFICAÇÃO

As crises epilépticas são **classificadas de acordo com o seu início**, ou seja, se são de ***início focal***, quando as crises se iniciam em uma rede neuronal restrita a um hemisfério cerebral (ou a uma área limitada desse hemisfério), ou de ***início generalizado***, quando as crises comprometem, de imediato a atividade neuronal de ambos os hemisférios cerebrais.

As crises de início focal podem tornar-se generalizadas, ou seja, comprometem inicialmente uma rede neuronal em um hemisfério cerebral e progressivamente irão comprometer ambos os hemisférios cerebrais.

Quando não conseguimos inicialmente identificar se a crise foi de início focal ou generalizado, dizemos que a crise é de *início desconhecido* até que ela seja esclarecida por testemunhas e/ou pelos exames eletrofisiológicos (EEG) e de imagem.

Quando, mesmo com a investigação, não conseguimos classificar se as crises são de início focal ou generalizado, denominamos de *crise não classificada.*

CRISES FOCAIS

Dividem-se inicialmente em *perceptivas*, onde é preservada a capacidade do paciente em ter percepção, ou seja, não perde a noção, de si mesmo, do ambiente em que se encontra, de sua memória e de sua capacidade de responder as solicitações, enquanto nas crises *disperceptivas* o paciente perde essa capacidade.

Também são divididas em *início motor* e *início não motor* de acordo com a área cerebral onde se encontra a origem da crise.

Quando o foco se encontra na área motora o paciente apresentará um quadro motor (convulsões tônico-clônicas) nos membros do lado oposto ao hemisfério gerador da crise. Pode acometer, por vezes somente a mão, ou propagar-se para todo o membro superior, e até para o membro inferior, fato este conhecido como "Marcha Jacksoniana". Ainda, pode também iniciar por movimentos de uma das hemifaces ou de um dos membros inferiores; isso vai depender da região cerebral onde a crise se inicia.

Algumas vezes, após cessarem as convulsões motoras focais, o(s) membro(s) afetado(s) pode(m) entrar em um estado transitório de perda da força, o que é chamado de **Paralisia de TODD**, podendo demorar minutos a dias para se ter uma resolução completa.

O foco poderá ocorrer na área relacionada com a sensibilidade, e nesse caso o paciente relatará parestesias na metade do corpo contralateral ao hemisfério gerador da crise.

Quando se originam no lobo occipital, o paciente irá relatar sintomas visuais como brilhos, relâmpagos e distorções visuais no campo visual contrário ao hemisfério gerador da crise.

Já no uncus, localizado na face medial do lobo temporal, responsável pela percepção da nossa olfação, o paciente poderá apresentar percepção de aromas ruins (normalmente relatada como "cheiro de borracha queimada").

Também, no lobo temporal, podemos ter *manifestações autonômicas* como náuseas, vômitos, desconforto epigástrico, além de *fenômenos déjà vu* (sensação de já ter vivido uma situação que nunca viveu antes) ou *jamais vu* (sensação de estar vivendo uma situação pela qual já passou como se fosse a primeira vez), sintomas relacionados à linguagem (*crises afásicas*) e *manifestações psíquicas* como ilusões e alucinações, estando o paciente ainda ***perceptivo***.

Ainda, no lobo temporal, podemos ter crises ***disperceptivas***, onde geralmente o paciente apresenta uma parada comportamental, seguida de movimentos involuntários como piscar de olhos, atividades aleatórias dos MMSS, como se o paciente desejasse pegar algo no ar, movimentos mastigatórios e/ou de sucção.

Geralmente as crises focais são contidas pela hiperativação reflexa dos chamados neurônios inibitórios (rede de neurônios que têm justamente essa função), no entanto, isso pode não acontecer e as crises tornarem-se generalizadas, ocorrendo comprometimento de ambos os hemisférios cerebrais, com a ocorrência de convulsões tônico-clônicas por todo o corpo.

Quando uma crise generalizada tem um início focal motor, chamamos a crise inicial de ***convulsão focal***, e quando uma crise generalizada tem um início não motor, chamamos a crise inicial de ***aura epiléptica***.

Em síntese:

CRISE FOCAL:
INÍCIO MOTOR
INÍCIO NÃO MOTOR: PERCEPTIVA ou DISPERCEPTIVA

CRISES GENERALIZADAS

Nesses casos, a manifestação clínica é bilateral desde o início, já com comprometimento da consciência! Também são divididas em ***motoras*** (sendo as principais as crises tônico-clônicas generalizadas, crises mioclônicas, crises atônicas e espasmos epilépticos) e ***não motoras*** (crises de ausência típica ou atípica).

Crises Tônico-Clônicas Generalizadas

De instalação súbita, por vezes iniciada com um grito, já com perda imediata da consciência, caracterizada por três fases distintas:

Fase Tônica: ocorre contração muscular generalizada, de maneira contínua, inclusive da musculatura mastigadora, o que pode gerar mordeduras na língua. Nesta fase ainda pode ocorrer apneia e cianose.

Fase Clônica: ocorrem contrações/abalos musculares repetidamente, de maneira sincronizada, pelo corpo todo.

Fase de Resolução: ocorre o relaxamento muscular, respiração ruidosa, salivação, podendo ocorrer liberação esfincteriana, mais frequentemente urinária.

Existe rápido retorno da consciência, contudo o paciente fica ainda, por um tempo variável (minutos a horas), sonolento e confuso, sendo esse período chamado de **período pós-ictal.**

Crises Mioclônicas

Ocorre perda da consciência de curtíssima duração, às vezes inferior a um segundo, sendo acompanhadas de mioclonias generalizadas, definidas como contrações musculares involuntárias, súbitas e breves, de leve intensidade, como se fosse "um susto", como relatam muitos pacientes, sendo mais frequentes pela manhã ao acordar. A mioclonia pode ser fisiológica, como ocorre, por exemplo, quando estamos iniciando o sono (mioclonias hipnagógicas). Podem ainda ocorrer associadas a crises de ausência, como veremos mais à diante.

Crises Atônicas

Perda súbita e breve (um a dois segundos) da consciência e **do tônus postural**. Na maioria das vezes ocorre apenas uma queda da

cabeça, contudo, em crises um pouco mais demoradas, pode ocorrer queda ao solo, assemelhando-se a uma síncope.

Vale à pena lembrar aqui que, por definição, *síncope* é uma perda súbita e momentânea da consciência, um pouco mais duradoura que as crises atônicas, geralmente ocasionadas por insuficiência vascular cerebral, ocasionadas na maioria das vezes por arritmia cardíaca.

O diagnóstico diferencial se faz pela anamnese, pelo EEG e pelo eletrocardiograma.

Espasmos Epilépticos

Caracterizados por movimentos súbitos geralmente de flexão (mas também pode ocorrer de extensão) acometendo o tronco. Habitualmente compromete crianças com menos de um ano de idade. Alguns autores descrevem como “espasmos em canivete”

Ausências Típicas

Também mais comum em crianças, caracterizada por perda súbita da percepção, de curta duração (segundos) sem perda do tônus postural e do estado de alerta, com recuperação igualmente súbita.

Muitas vezes nem o paciente, ou seus familiares, percebem a crise, e isso, muitas vezes, motiva a procura pelo médico devido a baixo rendimento escolar ou por ser uma criança que “vive em outro mundo” ou “no mundo da Lua”.

Ausências Atípicas

Crises de maior duração, com início e fim não tão abruptos, ocorrendo geralmente em estado de sonolência.

Ausências Mioclônicas

Crises cuja principal característica é a perda e recuperação abruptas da percepção, com presença de mioclonias corporais, sendo o que a difere das crises mioclônicas é a sua duração um pouco maior.

Ausências Mioclônicas Palpebrais

Crise idêntica à anterior, porém com ocorrência de mioclonias apenas nas pálpebras.

Em síntese:

CRISES GENERALIZADAS

MOTORAS / PRINCIPAIS	**NÃO MOTORAS / PRINCIPAIS**
TÔNICO-CLÔNICAS	AUSÊNCIAS TÍPICAS
MIOCLÔNICAS	AUSÊNCIAS ATÍPICAS
ATÔNICAS	AUSÊNCIAS MIOCLÔNICAS
ESPASMOS EPILÉPTICOS PALPEBRAIS	AUSÊNCIAS MIOCLÔNICAS

NOVA CLASSIFICAÇÃO

Pouco antes da publicação desta edição, uma nova proposta para a Classificação das crises epilépticas foi lançada, cabendo ao leitor fazer as adaptações. Os autores mantiveram a classificação anterior pois é a que predomina nas outras publicações em uso e por considerar a anterior de mais fácil entendimento para quem inicia o estudo dessa doença (28).

CLASSIFICAÇÃO RESUMIDA 2025:

1. CRISES FOCAIS:

1.1. Crise focal com Consciência Preservada (FCP)
- 1.1. – 1. Com manifestações observáveis
- 1.1. – 2. Sem manifestações observáveis

1.2. Crise focal com Comprometimento da Consciência (FCC)
- 1.2. – 1. Com manifestações adicionais* observáveis
- 1.2. – 2. Sem manifestações adicionais* observáveis

1.3. Crise focal com Estado de Consciência Desconhecido (FECD)
- 1.3. – 1. Com manifestações observáveis
- 1.3. – 2. Sem manifestações observáveis

1.4. Crise focal para tônico-clônica bilateral (FTCB)

2. CRISES GENERALIZADAS

2.1. Crises de ausência
- 2.1.1. Crise de ausência típica (AT)
- 2.1.2. Crise de ausência atípica (AA)
- 2.1.3. Crise de ausência mioclônica (AM)
- 2.1.4. Mioclonia palpebral com/sem ausência (MPA)

2.2. Crises generalizadas motoras
- 2.2.1. Crises generalizadas motoras – outras que tônico-clônicas
  - 2.2.1.1. Crise generalizada mioclônica (GM)
  - 2.2.1.2. Crise generalizada clônica (GC)
  - 2.2.1.3. Crise generalizada mioclônica negativa (GMN)
  - 2.2.1.4. Espasmo epiléptico generalizado (EEG)
  - 2.2.1.5. Crise generalizada tônica (GT)

2.2.1.6. Crise generalizada atônica (GA)
2.2.1.7. Crise generalizada mioclônico-atônica (GMA)

2.2.2. Crise generalizada Tônico-Clônica (GTC)
2.2.2.1. Crise generalizada Tônico-Clônica
2.2.2.2. Crise mioclônico-tônico-clônica
2.2.2.3. Crise de ausência-para-tônico-clônica

3. DESCONHECIDAS SE FOCAIS OU GENERALIDADAS

3.1. Crises com Consciência Preservada (DCP)
3.1. – 1. Com manifestações adicionais* observáveis
3.1. – 2. Sem manifestações observáveis

3.2. Crises com Comprometimento da Consciência (DCC)
3.2. – 1. Com manifestações adicionais* observáveis
3.2. – 2. Sem manifestações adicionais* observáveis

3.3. Crises com Estado de Consciência Desconhecido (DECD)
3.3. – 1. Com manifestações observáveis
3.3. – 2. Sem manifestações observáveis

4. Não classificadas

ETIOLOGIA

As crises epilépticas, convulsivas e não convulsivas, podem ser decorrentes de várias causas, dentre elas, causas estruturais (anatômicas), genéticas, infecciosas, metabólicas, imunológicas, e por uso de drogas. Ao investigarmos a possível causa é útil levar em consideração a idade do paciente e considerar como principais hipóteses aquelas mais frequentes para aquela faixa etária.

Neonatos (inferior a um mês):

Encefalopatia hipóxica perinatal
Alterações metabólicas (hipocalcemia, hipoglicemia em mães diabéticas etc.)
Abstinência de drogas usadas pela mãe, tais como cocaína, álcool, fenobarbital (mães epilépticas), e outras.
Hemorragia intracraniana neonatal
Traumatismos / Infecções
Síndromes genéticas e alterações do desenvolvimento
Erros inatos do metabolismo

Crianças (até 12 anos):

Síndromes genéticas e alterações do desenvolvimento
Traumatismos / Infecções

Adolescentes (até 18 anos):

Uso de drogas ilícitas
Traumatismos / Infecções
Síndromes genéticas e alterações do desenvolvimento
Tumores cerebrais

Adultos até 35 anos:

Uso de drogas ilícitas, abstinência alcoólica
Traumatismos / Infecções
Doenças autoimunes
Tumores cerebrais

Adultos com mais de 35 anos:

Acidente Vascular Cerebral (principal causa acima dos 65 anos de idade)
Tumores Cerebrais
Doenças autoimunes
Abstinência alcoólica
Alterações metabólicas (uremia, transtornos da glicemia, outras)
Doenças degenerativas (demências avançadas)
Uso e abstinência de medicamentos

Como visto no último item, o uso de uma série de fármacos, e a abstinência deles, pode gerar crises epilépticas.

Abaixo segue uma tabela com os fármacos epileptogênicos de uso mais comum:

Antimaláricos: Cloroquina
Antibióticos: Quinolonas, Betalactanâmicos
Antidepressivos: Bupropiona
Antipsicóticos: Lítio, Clozapina
Antivirais: Aciclovir, Ganciclovir
Anestésicos Locais: Lidocaina
Analgésicos Opióides: Tramadol, Fentanil
Contrastes à base de iodo
Fitoterápicos: Gingo Biloba, Efedra (ma Huang)
Imunomoduladores: Interferon
Imunossupressores: Ciclosporina
Tuberculostáticos: Isoniazida

Dentre as drogas que mais geram crises epilépticas devido à abstinência temos o álcool, o fenobarbital e os benzodiazepínicos.

CONDUTA PROPEDÊUTICA

Em qualquer doença, a abordagem inicial está contida na realização da anamnese e do exame físico/neurológico do paciente. Se for possível, devemos colher dados descritivos da crise preferencialmente com a pessoa que presenciou a crise, pois muitas vezes confundimos outros eventos não epilépticos com uma possível crise epilética, tais como, síncopes, lipotimias, vertigens, crises de perda de fôlego, crises de ansiedade/pânico, transtornos do sono (narcolepsias), amnésia global transitória, enxaqueca e outras. Pacientes com psicopatias podem apresentar crises sugestivas de epilepsia e serem eventos não epilépticos psicogênicos, mas devemos concluir isso apenas após finalizada a investigação.

Durante a anamnese devemos focar em elementos sugestivos de convulsão e/ou de crise não motora, sendo os principais dados, abalos musculares tônico-clônicos, desvio lateral do olhar e da cabeça, feridas na língua e lábios sugerindo mordeduras, incontinência urinária e fecal, movimentos de automatismos, mal estar epigástrico, sensação de medo precedendo a crise, confusão mental precedendo a crise, ou em sequência à mesma, principalmente se associada à cefaleia, e também dores musculares generalizadas após a crise. Devemos ainda nos ater ao fato de se é o primeiro episódio, se há mais alguém na família com epilepsia, e se o paciente vem fazendo algum tipo de tratamento para alguma doença potencialmente geradora de crises epilépticas, bem como, fazendo uso de algum tipo de substância, lícita ou não, potencialmente geradora de crises.

Durante o exame físico devemos nos ater à sinais neurológicos de alerta como sinais de hipertensão intracraniana, cefaleia inédita, de início recente ou fora do padrão habitual, presença de sinais toxêmicos como febre e sinais meníngeos, sinais cerebelares e déficit neurológico focal. Além disso, cuidado especial em atenção ao tegumento, visto que este e o sistema nervoso derivam do mesmo folheto embrionário (ectoderma), assim, a presença de alguma lesão cutânea pode sugerir doença congênita do SNC como a Esclerose Tuberosa e outras.

Diante da hipótese de uma crise epiléptica, devemos começar a estruturar o diagnóstico em três diferentes eixos:
1- Classificação do tipo de crise
2- Presenças de comorbidades relacionadas à epilepsia
3- Etiologia

Inicialmente, como já exposto, devemos tentar classificar a crise de acordo com seu início, isto é, se de início focal ou generalizado, e em seus subtipos. Se não conseguirmos, classificamos como crise de início desconhecido.

Pacientes com epilepsia podem apresentar comorbidades de ordem psíquica (depressão, ansiedade, transtornos psicóticos) de maneira mais frequente do que na população não epiléptica. Comorbidades cognitivas também são frequentes, basicamente em se tratando de memória, linguagem.

Na busca de possíveis etiologias realizamos os exames complementares como se segue:

Rotina Laboratorial

A rotina laboratorial tem por finalidade essencial a busca de possíveis estados infecciosos e metabólicos potencialmente epileptogênicos. Inicialmente, solicitamos *hemograma completo, glicose e hemoglobina glicosilada, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio e magnésio, transaminases (TGO, TGP), sorologias para LUES (sífilis) e HIV (AIDS),* além de urina tipo 1, cultura, antibiograma e outros direcionados por alguma suspeita clínica, como, por exemplo, pesquisa toxicológica.

O exame do líquor deverá ser realizado apenas na suspeita de processo infeccioso, por exemplo, em uma criança apresenta uma convulsão febril sem história prévia de convulsão febril.

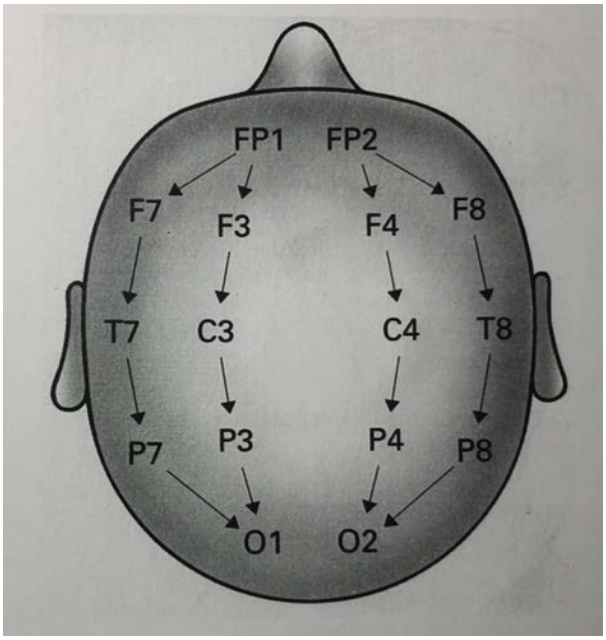
Exames de Imagem

A Tomografia Computadorizada de Crânio é um exame mais rápido de ser realizado e de acesso mais fácil, por isso indicado na fase de urgência, por exemplo, se existe a suspeita de que a crise foi secundária a um quadro de uma lesão estrutural cerebral, como por exemplo um AVC.

Já a Imagem por Ressonância Magnética do Crânio oferece muito mais detalhes do tecido encefálico, podendo se detectar processos inflamatórios, atrofias focais, transtornos do desenvolvimento cerebral e algumas doenças degenerativas.

Eletroencefalograma (EEG)

É o registro da atividade elétrica cerebral captada por eletrodos posicionados no couro cabeludo, os nomeados ímpares à esquerda, e os pares à direita..

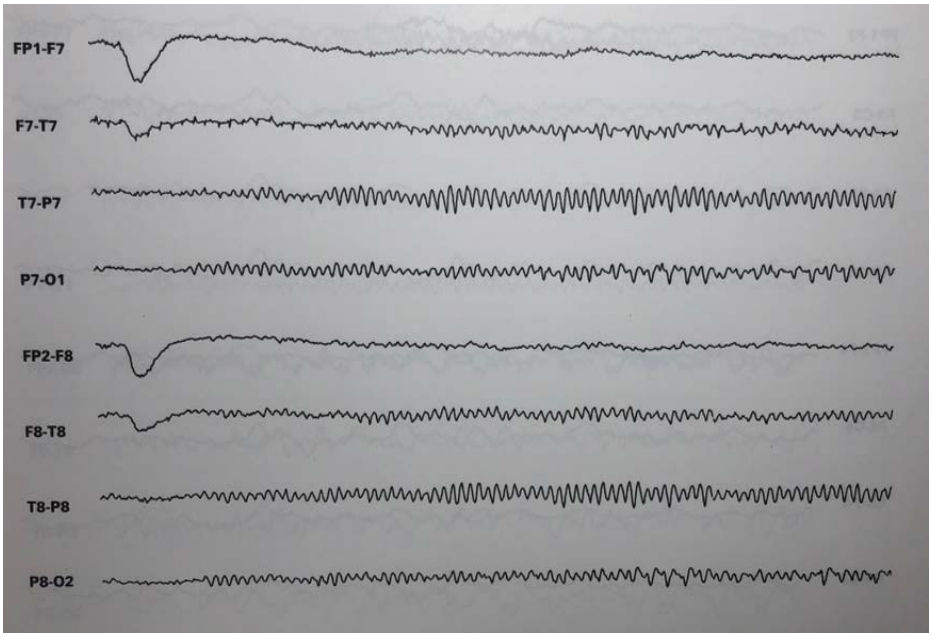


Estes eletrodos podem ser posicionados diretamente sobre o cérebro durante uma cirurgia após a realização de uma craniotomia, e nesse caso recebe o nome de eletrocorticograma.

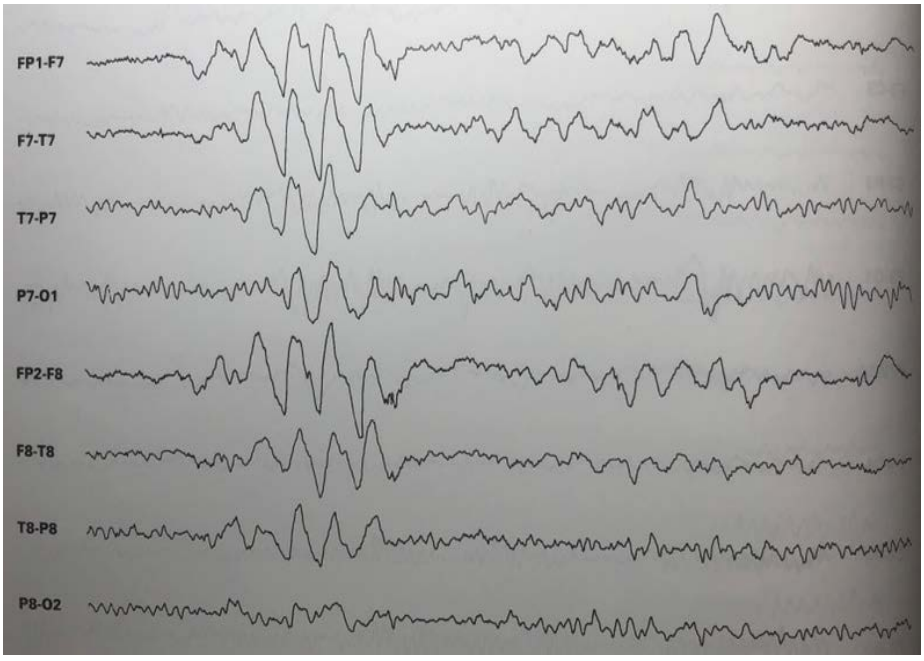
O traçado eletroencefalográfico apresenta basicamente quatro tipos de ondas, que se diferenciam pela amplitude (voltagem) e pela frequência, sendo elas:
Beta: 12 a 30 Hz, Alfa: 08 a 12 Hz, Teta: 04 a 08 Hz, Delta: 01 a 04 Hz

Ao analisarmos o traçado, devemos observar a sequência do ritmo, a simetria do mesmo entre os hemisférios cerebrais, e a ocorrência de grafoelementos patológicos como ondas lentas (delta) e pontas (ondas agudas, de alta voltagem com fase de subida rápida e descida lenta), além da união desses elementos, os chamados “complexos ponta-onda, ponta-onda lenta e poliponta-onda”.

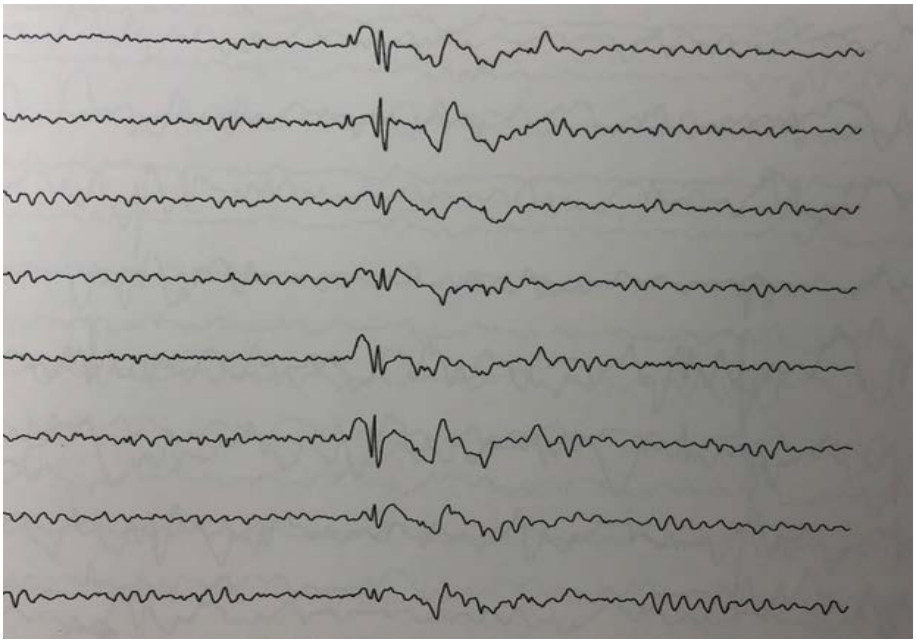
Abaixo, alguns exemplos de traçados:



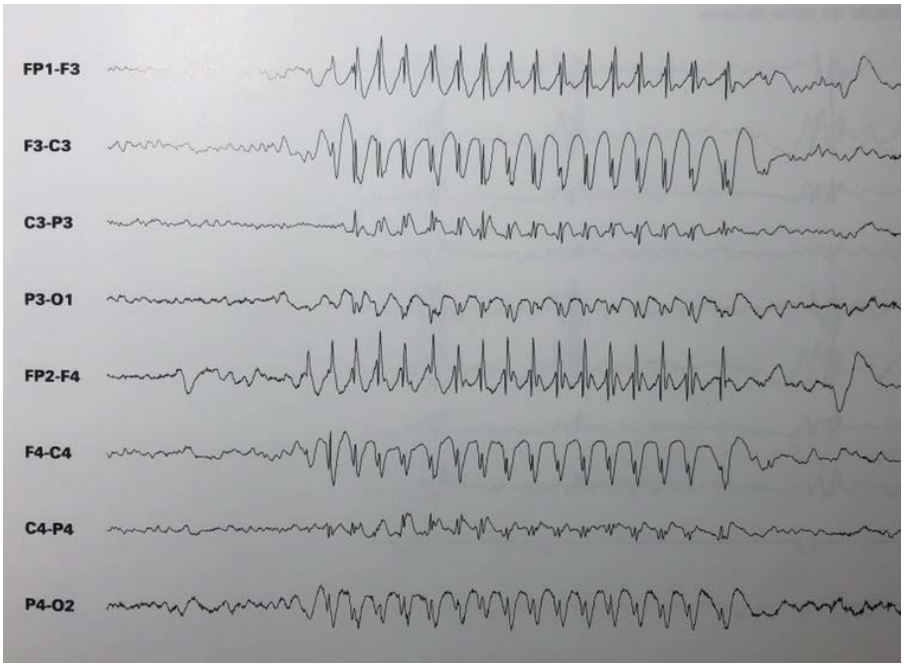
Traçado Normal com ritmo de base do tipo Alfa



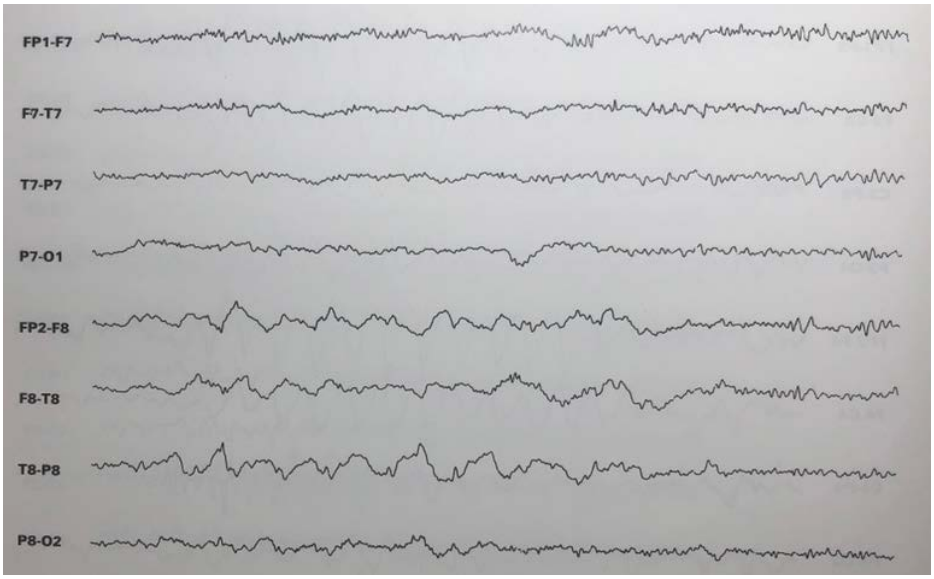
Surto de ondas lentas em ambos os hemisférios (difusas)



Surto de ondas agudas tipo pontas em ambos os hemisférios (difusas)



Complexos de ondas lentas e pontas, difusos



Atividade lenta em hemisfério direito (eletrodos pares)

O EEG é um exame fundamental no diagnóstico, pois é possível, em muitos casos, detectar a presença de ondas epilépticas, mesmo em pacientes fora da crise. Durante a **crise a atividade elétrica anormal sempre aparece**, caso contrário, trata-se de um evento não epiléptico, ou seja, o paciente tem uma manifestação clínica muito sugestiva de crise epiléptica, mas não é!

Quando em um primeiro exame fora da crise (período intecrítico) não detectamos atividade elétrica anormal, é mister repetir o EEG após um período mínimo de 30 dias, e realizando o segundo exame por um tempo maior.

Quando detectada a atividade elétrica anormal no período intercrítico, podemos muitas vezes diferenciar se a crise é de início generalizado (a atividade aparece em todas as linhas do traçado) ou de início focal (a atividade aparece nas linhas do traçado de apenas um hemisfério).

Por fim, como já citado, existe a vídeo-eletroencefalografia que é útil para se diferenciar um evento epiléptico de um não epiléptico! O paciente fica sendo filmado e monitorizado com EEG por um período

variável, até que apareça uma crise. Se estiver em uso de medicamentos para epilepsia, esses serão suspensos para facilitar a ocorrência de uma crise.

Durante a crise, observamos as características clínicas e eletroencefalográficas, o que nos dá a certeza diagnóstica, bem como podemos detectar a região geradora da atividade elétrica anormal. Assim, esse exame é vital no planejamento de um tratamento cirúrgico para a epilepsia, bem como para descartar, como já citados, os eventos não epilépticos (ENEp).

SÍNDROMES EPILÉPTICAS

Após a classificação da crise e da realização dos exames complementares devemos tentar detectar a presença, ou não, de alguma Síndrome Epiléptica, a qual é definida como "*conjunto de manifestações clínicas, eletroencefalográficas e de imagem semelhantes, que costumam apresentar uma mesma evolução e prognóstico".* Abaixo alguns exemplos.

Síndrome de Dravet

Acomete crianças ainda bebês, geralmente em períodos febris, mas de uma duração maior (por vezes horas), e muito recorrentes (a criança tem crises em todos os episódios de febre). É uma forma de epilepsia que pode ser desencadeada pelo aumento de temperatura do meio ambiente como dias de calores extremos e, até mesmo, banhos muito quentes. Posteriormente, a criança começa a ter crises mesmo sem febre, e com o decorrer do tempo começa a apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor como problemas intelectuais além de transtornos do equilíbrio e coordenação. *É de causa* genética, relacionada com a mutação de um gene denominado SCN1A, que pode ser detectado por teste genético. O EEG não apresenta alterações específicas e a suspeita é sempre clínica, sendo uma forma de epilepsia de difícil controle.

Síndrome de West

Também conhecida como "*espasmos infantis",* ocorre no primeiro ano de vida e se caracteriza pela presença de espasmos em flexão do tronco, como se fosse um canivete se fechando, cujo mecanismo gerador ainda não é totalmente conhecido. Pode estar associada a encefalopatias adquiridas ou genéticas, sendo a mais comum delas a Esclerose Tuberosa, doença congênita de origem ectodérmica. Pode ainda apresentar retardo mental e evoluir para Síndrome de Lennox-Gastaut. Essas crises podem responder muito bem ao tratamento com o ACTH e à Vigabatrina, mas seu prognóstico é sempre reservado.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Costuma iniciar entre o segundo e o sétimo ano de vida, e está relacionada a encefalopatias adquiridas no período perinatal ou genéticas. Também associadas a retardo mental e crises epilépticas generalizadas

tanto motoras (tônicas, atônicas, clônicas, tônico-clônicas generalizadas), quanto não motoras, basicamente ausências típicas. As crises sempre são de difícil tratamento e o prognóstico é sempre ruim.

Epilepsia Mioclônica Juvenil

Inicia-se na adolescência e se caracteriza pela ocorrência de abalos musculares de curta duração, simétricos ou não, que ocorrem principalmente pela manhã ao acordar, e de maneira mais acentuada em membros superiores. Podem acometer também membros inferiores com a ocorrência de quedas "inexplicáveis" por parte do paciente. Podem evoluir com o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas, e facilmente desencadeadas pela privação de sono e uso de álcool.

Epilepsia do Lobo Temporal

Inicia-se geralmente na adolescência ou na vida adulta e se caracteriza por crises não motoras, sendo que a manifestação clínica depende da localização da área geradora no lobo temporal.

Se localizadas na ***face lateral***, o paciente pode apresentar alucinações auditivas simples, como barulhos pouco característicos ou auditivas complexas como músicas elaboradas. Podem ainda ocorrer alucinações visuais, e afasia sensorial.

Já na ***face mesial***, se localizadas no *uncus*, manifestam-se por crises olfativas, normalmente relatadas como "cheiro de borracha queimada". Em *outras regiões*, as manifestações se caracterizam por crises de mal-estar epigástrico que ascende pela região esternal, fenômeno "dèjá vu" e "jamais vu", sensações que o paciente não consegue descrever, inclusive crises tipo pânico.

Também, na **face mesial**, pode ocorrer dispercepção (chamada por alguns autores de discognição), onde o paciente perde a capacidade de perceber, de reconhecer, as informações vindas do ambiente em que ele se encontra, podendo evoluir com movimentos de automatismos simples (movimentos mastigatórios e de sucção) e complexos (a pessoa age como se quisesse pegar alguma coisa no ar).

Duram em média de três a cinco minutos e podem generalizar para crises tônico-clônicas.

Geralmente estão associadas a um tipo de degeneração que ocorre no lobo temporal chamada de Esclerose Mesial Temporal, que quando refratária ao tratamento medicamentoso, a cirurgia é uma ótima opção. Podem ainda estar relacionadas à lesões estruturais como tumores, isquemias, infecções, traumas, etc...

Existem alguns indícios que sugerem que essas crises são mais frequentes em pessoas que apresentaram, na infância, convulsões febris.

CONDUTA TERAPÊUTICA

Diante do diagnóstico de epilepsia, torna-se obrigatório o tratamento desses pacientes, podendo ele ser farmacológico, cirúrgico ou alternativo.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Como consta em sua definição, crise epiléptica única não é considerada epilepsia, não obstante devemos fazer toda investigação diagnóstica como proposto acima. Glauser et al publicaram em 2013 um trabalho onde acompanharam 204 indivíduos com crise única, e investigação normal, por 72 meses, e, após uma primeira crise, a ocorrência de uma segunda crise chegou a 40%, ou seja, cerca de 60% dos pacientes que apresentaram uma crise não apresentarão uma segunda. Como o risco é variável de pessoa para pessoa, o médico deverá discutir com o paciente e compartilhar a decisão de se iniciar, ou não, o tratamento medicamentoso, após uma primeira e única crise, levando em consideração todos os fatores, inclusive socioeconômicos e história familiar.

Na ocorrência de crises em função de um fator clínico sistêmico que tenha sido revertido, por exemplo uma hipoglicemia, febre, e outros, e diante de uma investigação normal, não haveria um motivo para se iniciar o uso de medicamentos.

Já na detecção de lesões estruturais ou na presença de atividade anormal no EEG, inequívoca de epilepsia, mesmo com apenas uma crise devemos iniciar o tratamento, devido a uma maior chance de recorrência.

Em 1857 foi descoberta a ação antiepiléptica do brometo de potássio, sendo este considerado o primeiro fármaco antiepiléptico.

Somente em 1912 foi sintetizado o Fenobarbital (PB) e até 1958 surgiram novas moléculas derivadas do PB como a Fenitoína (PHT), a Primidona (PRM), e a etossuximida (ETX). Entre 1960 e 1975 surgiram outros fármacos antiepilépticos já não mais derivados dos barbitúricos, tais como Carbamazepina (CBZ), Ácido Valproico / Valproato de Sódio (VPA), e os Benzodiazepínicos (BZD). Estes fármacos são considerados os FAE tradicionais.

A partir de 1980, novas moléculas chegaram ao mercado, sendo as principais Lamotrigina (LMT), Topiramato (TPM), Vigabatrina (VGB), e Gabapentina (GBP), e a partir de 1993, surgiram as chamadas drogas de última geração, sendo as principais Oxcarbazepina (OXC), Pregabalina (PGB), Levetiracetam (LEV), e Lacosamida (LCM).

Ao indicarmos o uso de um fármaco antiepiléptico (FAE) é preciso termos alguns conhecimentos sobre a condução do impulso nervoso e sobre seu metabolismo.

NOÇÕES ELEMENTARES SOBRE A NEUROTRANSMISSÃO

O neurônio é composto basicamente por duas partes, seu corpo com seus dendritos e um prolongamento do corpo, responsável por carrear o estímulo, denominado axônio.

A principal característica do corpo dos neurônios é a excitabilidade elétrica, ou seja, a capacidade do mesmo de, frente a um estímulo, gerar potenciais elétricos denominados potenciais de ação. Dependendo do estímulo, estes potenciais podem, ao longo do corpo neuronal, perder sua voltagem no citoplasma (potenciais subliminares); outros, de uma voltagem maior (potenciais supraliminares), podem chegar a chamada ***zona de gatilho*** (localizada na região de transição entre o corpo do neurônio e o seu axônio) e de lá serem disparados através do axônio.

A membrana do axônio apresenta-se, em ***repouso, polarizada,*** com uma concentração ***maior de cargas positivas em sua face extracelular e uma concentração maior de cargas negativas em sua face intracelular***. A transmissão do estímulo, ou melhor, do potencial de ação, através do axônio se dá pela ***despolarização*** dessa membrana, com ***inversão das cargas***, ou seja, a ***face interna da membrana agora fica positiva, e a face externa fica negativa.***

Para que ocorra essa ***despolarização***, o potencial de ação faz com que se abram os canais iônicos de sódio ocorrendo assim uma ***entrada (um influxo) de sódio*** para o meio intracelular, ficando a face interna positiva e a face externa negativa.

Após a passagem do potencial de ação, abrem-se os canais iônicos de potássio (K) ocorrendo assim uma ***saída (um efluxo) de potássio*** para o meio extracelular, e a membrana volta a ficar com a sua face externa positiva e a face interna negativa, ocorrendo assim a ***repolarização*** da membrana.

Em seguida, a chamada Bomba de Sódio e Potássio carreia, de maneira ativa, os íons de sódio para a face externa da membrana, ao mesmo tempo em que carreia os íons de potássio para a face interna da membrana, voltando a membrana do axônio a ficar em repouso.

O estímulo segue de maneira uniforme até o final daquele axônio, onde encontrará um órgão efetor ou outro neurônio com o qual fará uma sinapse.

Existem axônios que são revestidos por uma bainha de mielina, outros não. O potencial de ação em um axônio não mielinizado pode perder parte de sua carga elétrica para o meio extracelular, e a finalidade desta bainha é proteger contra a dissipação dessa carga voltaica. Neurônios curtos geralmente não são mielinizados, por exemplo, aqueles que fazem sinapse no próprio cérebro, e neurônios longos, por exemplo, aqueles que fazem sinapse na medula, normalmente são mielinizados. Os neurônios mielinizados possuem ao longo de seu trajeto os chamados nódulos de Ranvier, segmentos sem mielina, com alto teor de sódio extracelular que ajudam a realimentar o estímulo tornando assim maior a velocidade de propagação do estímulo. Essa condução realimentada pelos nódulos de Ranvier é denominada condução saltatória, enquanto a condução que se dá por neurônios não mielinizados é denominada condução contínua. Para se ter uma ideia, a velocidade de propagação de um potencial de ação em um axônio não mielinizado é cerca de 1,0m/s enquanto em um axônio mielinizado é cerca de 100m/s.

Ao chegar ao final do axônio o estímulo deverá passar para o órgão efetor ou para outro neurônio, através do espaço existente entre essas estruturas que se encontram, que fazem sinapse, assim, esse espaço é denominado fenda sináptica.

A transmissão do estímulo através da fenda sináptica pode ocorrer por ***pontes citoplasmáticas*** existentes entre os neurônios, através das quais o estímulo elétrico passa diretamente de uma célula para outra. Essa forma de transmissão é chamada de ***sinapse elétrica***.

Ou, a transmissão desse estímulo pode se dar através da liberação de substâncias chamadas de ***neurotransmissores***, os quais são produzidos e ficam armazenados em vesículas químicas no final do axônio, e liberadas na fenda sináptica com a chegada do potencial de ação. Essa forma de transmissão é chamada de ***sinapse química.***

Com a chegada do potencial de ação ao final do axônio, abrem-se os canais iônicos de cálcio, permitindo assim um influxo de cálcio (Ca) para o meio intracelular. O cálcio carreia essas vesículas contendo neurotransmissores até a fenda sináptica e lá os neurotransmissores são liberados, onde irão estimular os receptores localizados no outro neurônio ou no órgão efetor. Após a efetivação do estímulo, enzimas recaptadoras desconectam esses neurotransmissores dos seus receptores, metabolizando-os ou encaminhando-os para dentro do axônio novamente, deixando assim, os receptores livres para um novo estímulo. Dois neurotransmissores são de importância prática no estudo das epilepsias, o GLUTAMATO que é excitatório, e o GABA que é inibitório (3).

Diante do exposto, podemos entender então que o mecanismo de ação dos FAE, para coibir um estímulo elétrico anormal, se dá por:

1- Ação nos canais de Na e K estabilizando a membrana axonal

2- Ação nos canais de Cálcio modulando a liberação de neurotransmissores

3- Ação inibidora da ruptura da parede das vesículas que contêm neurotransmissores

4- Aumentando a ação do GABA que é inibidor

5- Minimizando a ação do GLUTAMATO que é excitatório

NOÇÕES ELEMENTARES SOBRE METABOLISMO DOS FAE

A maior parte dos FAE é metabolizada no fígado, sobretudo centrado em um grande conjunto de proteínas catalizadoras, denominado Citocromo P450 (CYP450), que levam a oxidação das substâncias tornando-as mais hidrossolúveis e polarizadas, o que facilita as reações químicas subsequentes.

Muito estudados no fígado, esses conjuntos proteicos (CYP450), podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, e localizam-se na membrana citoplasmática, parede mitocondrial e no retículo endoplasmático, onde agem metabolizando substâncias endógenas (produzidas pelo próprio corpo) e exógenas (absorvidas).

Têm importância para a excreção de substâncias indesejáveis ao organismo, para a síntese de alguns hormônios esteroides (converte o colesterol em aldosterona e cortisol no córtex adrenal, em testosterona nos testículos e em estradiol nos ovários), e síntese de alguns ácidos graxos, e ainda na ***ativação e desativação de alguns fármacos***.

Além dos FAE, a maior parte de todos os medicamentos é metabolizada no fígado por esse sistema enzimático. Também, alguns alimentos são metabolizados pelo CYP450, especialmente aqueles ricos em flavonoides como frutas cítricas, frutas vermelhas, chá verde, grapefruit (também conhecido como toranja ou laranja vermelha), cacau e outros.

Assim, até mesmo um tipo de alimento pode influenciar no metabolismo de um fármaco, e, fica claro que, ***o uso de um fármaco pode influenciar no metabolismo de outro fármaco***!

Essas drogas podem ser indutoras enzimáticas (aceleram o metabolismo diminuindo a concentração no sangue e o tempo de ação de outra droga), ou inibidoras enzimáticas (ação contrária).

Portanto, ao escolhermos um fármaco para qualquer tipo de doença, devemos verificar se existe influência, ou melhor, se existe ***interação medicamentosa*** entre as drogas que estão em uso, a fim de evitar prejuízo no tratamento.

Na era em que vivemos, já existem vários aplicativos gratuitos para smartphones que nos auxiliam a fazer a verificação de interações medicamentosas, de maneira instantânea, pela internet.

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Ao escolhermos um fármaco para o tratamento de uma doença é importante saber a sua farmacocinética (o que o corpo faz com o fármaco, ou seja, basicamente conhecer sobre sua absorção, metabolismo, tempo de ação, excreção) e sua farmacodinâmica (o que o fármaco faz com o corpo, ou seja, basicamente conhecer os efeitos benéficos e maléficos, isto é, indesejados, adversos, colaterais), e assim pesar os riscos e benefícios da utilização daquele fármaco.

PRINCÍPIOS DA FARMACOTERAPIA ANTIEPILÉPTICA

A meta do tratamento de qualquer doença, é sempre se utilizar a menor quantidade de fármacos e a menor dose possível, visto o exposto acima. Assim, quando decidimos usar um FAE devemos ter como ***primeiro passo*** a MONOTERAPIA!

Se houver falha no controle das crises, mesmo chegando na dose plena do fármaco, ou se ocorrer intolerância ao fármaco, o ***segundo passo*** é a TROCA PARA OUTRO FÁRMACO AINDA EM MONOTERAPIA.

E então, se não houver controle, devemos tomar como ***terceiro passo,*** ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS. Devemos ter uma lógica ao realizarmos estas associações, observando basicamente dois princípios. O primeiro é a associação de FÁRMACOS COM MECANISMOS DE AÇÃO DIFERENTES, e o segundo é que NÃO TENHAM INTERAÇÃO ENZIMÁTICA INIBITÓRIA no CYP450, o que faria com que um diminuísse a eficácia do outro. A associação mais estudada e de maior suporte científico de acordo com a literatura atual, é a associação da Lamotrigina com o Ácido Valproico. A Lacosamida quando lançada no mercado foi aprovada inicialmente apenas como terapia adjuvante à droga iniciada como primeira linha, hoje já tem aprovação para uso em monoterapia para crises de início focal.

Se, ainda assim, não houver o controle das crises, o ***quarto passo*** é rever se o diagnóstico está correto, e, confirmado o diagnóstico, classificar o caso como de “epilepsia de difícil controle” e avaliar indicação de procedimento cirúrgico.

PRINCIPAIS FÁRMACOS USADOS NAS CRISES EPILÉTICAS

FENOBARBITAL (PB)

Age ***estimulando a ação do GABA (gabaérgico)***, pode ser administrado por via oral, muscular ou venosa. Sua metabolização é hepática e a eliminação é renal. Forte indutor do CYP450 acelerando o metabolismo de outras substâncias. É o fármaco de escolha para tratamento em neonatos, com boa eficácia nas crises motoras generalizadas e razoável nas focais, e pode ser utilizado para a prevenção de convulsões provocadas por febre. Geralmente provoca sedação, mas em crianças pode provocar hiperatividade. Quando se retira a droga, esta deve ser feita de maneira lenta e progressiva, pois a retirada rápida deste fármaco é uma das que mais provoca estado de mal epiléptico.

FENITOINA (PHT)

Age principalmente por ***bloqueio dos canais do sódio.*** Pode ser administrado por via oral, mas sua absorção pode ser diminuída pela ingesta concomitante de antiácidos, dieta enteral, e cálcio. Também pode ser administrado por via venosa, sendo que nesse caso, não deve ser diluído em solução de glicose ("soro glicosado"), pois sofre precipitação, e o paciente deve estar monitorizado, visto o risco de hipotensão e arritmia cardíaca. Sua metabolização é hepática, e a maior parte é excretada na bile. É um potente indutor enzimático. Menos sedativo que o fenobarbital, mas tem maior impacto na parte cognitiva. Quando em níveis tóxicos pode gerar ataxia de marcha, incoordenação, diplopia, disartria, vômitos. O uso crônico pode provocar hipertrofia gengival, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos na mulher, em áreas anatômicas características de distribuição masculina), anemia megaloblástica, neuropatia periférica e até Síndrome de Stevens-Johnson. É indicada para os casos de crises focais com generalização, sobretudo quando existem lesões estruturais como tumores, abscessos, hematomas e outras. Em caso de tratamento emergencial de convulsão ou de mal epiléptico, a dose de ataque é de 10 a 15mg/Kg/EV, depois a manutenção é feita por via oral. São contraindicados em epilepsias motoras mioclônicas e crises de ausências.

CARBAMAZEPINA (CBZ)

Age por ***bloqueio dos canais de sódio,*** metabolizada no fígado, sendo indutora enzimática, inclusive são auto-indutores, estimulando o próprio metabolismo. Administração apenas por via oral, não deve ser administrada com Toranja, Fluoxetina, e macrolídios por acelerarem seu metabolismo e encurtarem o tempo de ação. As apresentações de liberação lenta (CR) são preferíveis e aumentam o tempo de ação, podendo ser dada duas vezes ao dia. Indicada nas crises tônico-clônicas generalizadas, crises focais com generalização, e contraindicadas nas crises motoras mioclônicas e atônicas, e crises de ausência. Além dos cuidados gerais, deve-se atentar a ocorrência de anemia megaloblástica e **hiponatremia**.

OXCARBAZEPINA (OXC)

Após ser ingerida é metabolizada em 10-mono-hidroxi derivado (MHD), que é o metabólito ativo, o qual age por ***inibição dos canais de sódio.*** Indicada para crises focais com ou sem generalização e crises generalizadas tônico-clônicas. É um indutor enzimático fraco, mas diminui efeito de contraceptivos orais, e sua concentração é influenciada por outros FAE, principalmente fenobarbital e fenitoina. Seus principais efeitos adversos são hiponatremia e reações cutâneas.

ETOSSUXIMIDA (ETX)

Age por ***bloqueio dos canais de cálcio*** e sua única indicação é para o tratamento de crises de ausência. É de metabolismo hepático e influencia, e é influenciada, de maneira positiva e negativa, em seu metabolismo e no metabolismo de vários fármacos por sua ação enzimática. A maior atenção deve ser dada a reações cutâneas.

ÍON VALPROATO (VPA)

O íon Valproato pode ser combinado com um átomo de hidrogênio (Ácido Valpróico) ou um átomo de Sódio (Valproato de Sódio). O Ácido é mais agressivo à mucosa gástrica e tem absorção mais rápida, enquanto o Valproato tem uma absorção mais lenta e é menos agressivo à mucosa. Existem apresentações que combinam as duas formas para que se tenha uma liberação mais contínua (CR) e outras de liberação controlada e apenas entérica (ER) que minimizam os efeitos adversos facilitando a adesão ao tratamento. Ao serem absorvidos, desprendem-se dos átomos de H ou de Na, e o íon Valproato torna-se o princípio farmacológico, unindo-se no sangue ao hidrogênio livre (por isso ao monitorarmos a dosagem sanguínea, solicitamos "dosagem de Ácido Valproico").

Age por ***estimulação do GABA (gabaérgico),*** e tem metabolização hepática, sendo um forte indutor enzimático, e sua excreção é renal. Disponível no Brasil apenas para administração oral onde, como já exposto, pode estar isolado sob a forma de ácido valproico ou em combinação com o valproato de sódio que permite uma liberação mais prolongada (CR), o que possibilita a administração apenas duas vezes ao dia, e ainda sob a forma de um composto coordenado, estável (divalproato), que apresenta liberação mais estendida ainda (ER), a qual permite a administração apenas uma vez ao dia. A administração combinada tem uma absorção mais rápida, enquanto o divalproato, demora cerca de uma hora para que comece a ser absorvido, o que faz com que um paciente epiléptico que porventura tenha esquecido de tomar a dose no horário possa ficar, por mais uma hora, exposto à uma crise.

É uma das drogas, talvez, a mais potente no tratamento das epilepsias, sendo de amplo espectro em suas indicações, podendo ser usada em crises generalizadas motoras tônico-clônicas, mioclônicas, e ausências, bem como crises focais com ou sem generalização. É um dos FAE que mais leva a aquisição de peso, e é ***o mais teratogênico!*** Assim, o médico deve anotar em prontuário que foi explicado o risco quando prescritos para mulheres em idade fértil, e, ainda, se possível, anotar o nome de alguma pessoa, de preferência um familiar que esteja presente à consulta.

BENZODIAZEPÍNICOS:
CLONAZEPAM (CNZ), LORAZEPAM (LZP), CLOBAZAM (CLB), DIAZEPAM (DZP), MIDAZOLAM (MDL), NITRAZEPAM (NZP)

São de ***ação gabaérgica,*** altamente lipossolúveis (exceto LZP), e por isso apresentam penetração rápida no SNC. O **DZP e o MDL são indicados para o tratamento da crise convulsiva**. O **CLB e o NZP** são indicados como **adjuvantes** para o tratamento crônico de epilepsias focais e generalizadas, crises mioclônicas, ausências típicas e atípicas. O CNZ é efetivo para o tratamento de ausências quando falha o tratamento convencional.

LAMOTRIGINA (LTG)

Age por ***inibição dos canais de sódio e por inibição do glutamato.*** Não são metabolizados no CYP450 e não são indutores ou inibidores enzimáticos, mas doenças hepáticas podem reduzir sua metabolização. Sua metabolização é feita por enzimas UDP-glicuronil transferases e sua excreção é renal. Em pacientes recebendo valproato, a dose inicial deve ser sempre a menor (25mg) e administradas em dias alternados, devido ao risco maior de reações cutâneas graves. É de amplo espectro e pode ser utilizada nas crises focais com ou sem generalização, crises generalizadas motoras tônico-clônica, atônicas, ausências, síndrome de West e Lennox Gastaut e outras, sem indicação maior nas crises mioclônicas.

É o ***FAE mais seguro na gestação,*** devendo o nível sanguíneo ser monitorado na gravidez, pois frequentemente é necessário o aumento da dose devido a uma maior excreção renal no estado gestacional. Independente do uso associado aos valproatos, as reações cutâneas são a causa mais frequente de descontinuidade da lamotrigina.

VIGABATRINA (VGB)

Ação gabaérgica, é excretada por via renal sem ser metabolizado, sendo um indutor enzimático fraco. É a droga de escolha para o tratamento das Síndromes de West (independente da associação ou não com Esclerose Tuberosa), Lennox-Gastaut, e crises focais com ou sem generalização. É importante a atenção para a ocorrência de sintomas psiquiátricos como irritação, depressão, alteração comportamental, psicose e ideação suicida, estando contraindicada em pacientes já com história psiquiátrica sugestivas dessas alterações. Outro problema está relacionado à redução do campo visual (visão em túnel), o que ocorre em 30% a 40% dos casos por lesão de células da retina, sendo que esta alteração é dependente da dose e do tempo de uso, assim, deve-se utilizar a menor dose e pelo menor tempo possível, e sempre com avaliações visuais seriadas.

TOPIRAMATO (TPM)

Age por ***inibição glutamatérgica e inibição dos canais de sódio.*** É metabolizado no fígado, sendo um indutor enzimático moderado, e sua excreção é renal. Amplo espectro de ação, indicada para o tratamento das crises focais, Síndrome de Lennox-Gastaut (pode ser efetivo na Síndrome de West), crises generalizadas motoras tônico-clônicas, apresenta resposta parcial nas crises mioclônicas, e sem efeito para as crises de ausência. É frequente a perda de peso, e deve-se atentar aos efeitos cognitivos (redução da memória, da atenção, da fluência verbal, e das funções executivas) e psiquiátricos (humor depressivo, transtorno comportamental e aparecimento ou incremento de ideação suicida), além de transtornos visuais (tanto por neuropatia quanto por glaucoma de ângulo fechado), urológicos (nefrolitíase) e neurológicos (parestesias, tremores, tonturas e outros).

GABAPENTINA (GBP)

Análogo ao GABA apresenta mecanismo de ação não totalmente conhecido, mas possivelmente é ***gabaérgico***, e está indicado para o tratamento de crises focais e tônico-clônicas generalizadas. Atualmente pouco usado para epilepsia, mais usado para o tratamento de dor neuropática. Não é indutor enzimático e não afeta sequer o uso de contraceptivos orais. Sonolência e ganho de peso são comuns, sendo que o médico deve-se atentar principalmente para ocorrência de leucopenia e reações cutâneas.

PREGABALINA (PGB)

Age por ***bloqueio dos canais de cálcio,*** indicada para o tratamento das crises focais e tônico-clônicas generalizadas. Não é padronizado no Brasil para uso em crianças com menos de 12 anos. É comum a ocorrência de ganho de peso e de edema periférico, devendo-se atentar ao aparecimento de reações cutâneas. Também indicada para o tratamento de dor crônica, sobretudo, as de origem fibromiálgica e neuropática.

PRIMIDONA (PRM)

Após sua ingestão, sofre metamolismo hepático onde origina dois metabólitos ativos, feniletilmalonamida e fenobarbital agindo, por ***estimulação gabaérgica***, estando indicado para o tratamento das convulsões tônico-clônicas generalizadas, e com ação razoável nas crises parciais. É indutor enzimático reduzindo a ação principalmente de anticoagulantes e contraceptivos orais. Geralmente existe a ocorrência de náuseas e vômitos o que em algumas vezes leva ao abandono do tratamento. É hepatotóxico, devendo sempre se monitorar as enzimas inflamatórias hepáticas. Também é teratogênico, gerando malformações cardíacas.

LEVETIRACETAM (LEV)

Age por ***inibição dos canais de cálcio e existem evidências de que ele se liga a uma proteína específica na parede das vesículas que contêm neurotransmissores, inibindo assim a liberação deles na fenda sináptica.*** Não tem metabolização hepática e não tem influência enzimática, portanto não afeta a metabolização de outros fármacos, todavia outros fármacos podem afetar o seu metabolismo. Sua excreção é renal, com uma meia vida de 6 a 8 horas. De amplo espectro, está indicado para crises focais com ou sem generalização, crises generalizadas motoras tônico-clônicas, crises generalizadas mioclônicas (único, classe I de evidência para esse tipo de crise), crises de ausência e espasmos epilépticos (Síndrome de West). Seus efeitos adversos são raros e reversíveis com a retirada do fármaco, geralmente sonolência, vertigens, astenia, sendo os psiquiátricos os de maior importância, podendo ocorrer alteração comportamental, humor depressivo, ideação suicida, irritabilidade e hostilidade (mais em crianças), assim, antes de prescrever a droga devemos levar em consideração o histórico psiquiátrico do paciente e de seus familiares (15).

Existem duas apresentações com relação a forma de liberação. A de liberação imediata, que deve ser administrada a cada 12hs, e a de liberação prolongada (XR). A de liberação imediata atinge sua concentração plasmática máxima (pico) após 1,3hs da tomada, enquanto a XR demora cerca de 3 horas a mais (27). A decisão de qual forma administrar deverá ser compartilhada com o paciente, visto que a forma XR é mais confortável por ser uma única tomada diária, no entanto, se o paciente esquecer de tomar no horário regular, ele ficará por cerca de 3 horas a mais, exposto ao risco de uma crises, enquanto na de liberação imediata, esse risco reduz para 1,3hs.

LACOSAMIDA (LCM)

Age por ***bloqueio dos canais de sódio.*** Sua metabolização é hepática e não tem influência no CYP450. Indicado para o tratamento de estado de mal epiléptico, sendo que a apresentação injetável não necessita de diluição, mas pode ser feita em soluções fisiológicas, glicosadas e solução de Ringer simples e lactato. Aprovado inicialmente para tratamento adjuvante, recentemente, também foi aprovado como profilático, em monoterapia, para as crises parciais com ou sem generalização. Seus efeitos adversos são mais frequentes quando associados a outros bloqueadores de canais de sódio, ou quando a dose é aumentada rapidamente, sendo os mais comuns, tonturas, náuseas/ vômitos e diplopia além de outros. Cuidado especial deve ser dado à ocorrência de alterações psiquiátricas (sobretudo, ideação suicida), e cardiológicas (condutibilidade cardíaca).

CANABIDIOL (CBD)

O primeiro estudo demonstrando a eficácia do CBD isolado (puro) para o tratamento de crises epiléticas de difícil controle foi publicado em 1980, no entanto, apenas em 2018 o FDA aprovou seu uso para o tratamento das crises refratárias nas Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut em pacientes com pelo menos um ano de idade (17).

Uma Revisão Sistemática, publicada ainda no mesmo ano, mostrou que a dose eficaz para se obter o controle das crises com o uso do CBD girava em torno de 25mg/kg/dia.

Outra apresentação é o Extrato *full spectrum*, onde além do CBD temos o THC (Tetra-HidroCanabinol) além de outras frações farmacoativas menos conhecidas como os Terpenos, e nessa apresentação a dose eficaz para o controle foi em torno de 06mg/Kg/dia de CBD, com menos efeitos colaterais. Cuidado especial deve ser tomado na associação com Clobazan (maior sedação) e com o Íon Valproato pois ocorre aumento da hepatotoxidade, assim, também deve ser evitado seu uso em pacientes com insuficiência hepática (18).

Ainda não existe suporte científico para o uso da Cannabis Medicinal e seus derivados em monoterapia ou como terapia inicial em epilepsias que não tenham sido caracterizadas como fármaco-resistentes, assim sua administração sempre será em associação a outros fármacos já em uso.

COM QUAL DROGA COMEÇAR?

Após avaliar as características de cada paciente, do tipo de crise ou síndrome epiléptica, dos exames complementares, e ainda os fatores socioeconômicos, podemos decidir, orientados por estudos clínicos publicados periodicamente, mostrando consensos entre especialistas e resultado de meta-análises.

Em agosto de 2015, patrocinado pela indústria farmacêutica, um grupo de especialistas se reuniu em São Paulo, e foi criado o ***Purble Book*** (4) em homenagem ao Purple Day que é o dia mundial de combate a Epilepsia (26 de março), o qual é um guia prático para orientação dos médicos sobre o uso de medicamentos disponíveis no Brasil. Na última edição (5) são sugeridas as seguintes medicações em primeira linha para cada tipo de crise.

1- **Crises Focais:** Levetiracetam, Lamotrigina, Carbamazepina, Oxcarbazepina. Rcentemente a Lacosamida foi aprovada para tratamento em monoterapia como primeira linha.

2- **Crises Generalizadas Motoras Tônico-Clônicas:** Levetiracetam, Lamotrigina, Valproato.

3- **Crises Generalizadas Motoras Mioclônicas:** Levetiracetan, Valproato.

4- **Crises Generalizadas Não Motoras / Ausências:** Etossuximida, Valproato.

Essas são sugestões do grupo em um consenso entre especialistas, mas cada caso deverá ser analisado levando-se em consideração todos os fatores citados anteriormente, não havendo uma regra fixa, uma obrigatoriedade.

MONITORAMENTO DA FARMACOTERAPIA

Iniciada a farmacoterapia é necessário o acompanhamento clinico e laboratorial periódico desses pacientes em relação aos possíveis efeitos dos mesmos no metabolismo ósseo (dosagem de vitamina D), na função tireoidiana (dosagem de TSH e T4 livre), nos componentes sanguíneos (realização de hemograma completo), no metabolismo de algumas vitaminas (dosagem de vitamina B12, bem como do ácido fólico e da homocisteína), da função renal (dosagem de ureia, creatinina), dos eletrólitos (sódio, potássio, cálcio e magnésio) e marcadores inflamatórios do fígado (AST/TGO e ALT/TGP). E ainda, se for pertinente, dosagem sanguínea dos FAE.

Desde 2009, o FDA *(Food and Drug Administration, Agência Norte Americana reguladora de medicamentos)* vem alertando sobre o risco aumentado de suicídio com a utilização de FAE, inclusive com a obrigatoriedade desse alerta nas embalagens dos medicamentos, devendo o clínico em sua avaliação sempre se atentar para o aparecimento, ou o incremento, de ideação suicida.

Outro efeito colateral a ser observado é o declínio cognitivo, o qual pode ser induzido por algumas drogas, sobretudo o topiramato.

Cuidado especial deve ser tomado nos idosos, os quais podem estar sendo medicados por médicos de outras especialidades, com drogas que interagem com os FAE, necessitando assim de trocas ou de reajustes na posologia.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

1 - Convulsões Febris:

Define-se como crise febril aquela que ocorre entre os três meses e cinco anos de idade, na qual a criança com febre apresente uma convulsão (é obrigatória a presença de febre antes da crise). Não é considerada uma epilepsia, e sim uma crise epiléptica provocada. Para seu diagnóstico é obrigatório descartar infecção do SNC (meningites). Em 10% dos casos podem evoluir para estado de mal epiléptico, obrigando ao uso profilático de FAE.

O risco de recorrência é maior quando existe história familiar de convulsões febris, a primeira crise ocorre antes dos 18 meses, o tempo decorrido entre o início da febre e a crise é menor que uma hora, e a crise ocorre em febre menor que 40°C.

Em 80% dos casos são crises simples, e em 20% ocorrem as chamadas crises complexas que são crises de início focal, ou prolongadas ou que ocorrem mais de uma vez no mesmo evento infeccioso. Nas crises simples não existe indicação de nenhum tratamento no sentido de evitar epilepsia tardia. Depois de estado de mal epiléptico, poderá ser usado fenobarbital por um tempo a fim de evitar recorrência precoce. E, em crises complexas, pode ser feito tratamento intermitente com clobazam ou diazepam na vigência de febre.

2 - Mulheres em Idade Fértil e Gestação

Os FAE indutores enzimáticos (Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Carbamazepina e, em menor grau, a Oxcarbazepina, além do Topiramato em doses superiores a 200mg/d), reduzem a eficácia dos anticoncepcionais, devendo ser recomendado preferencialmente os métodos de barreira (6). O medicamento com melhor perfil no que tange à interação com os contraceptivos é o Levetiracetam (19).

Já os anticoncepcionais reduzem o nível sérico da Lamotrigina, e, por consequência, o seu efeito; e a suspensão do anticoncepcional pode fazer com que o nível da Lamotrigina atinja níveis tóxicos (6).

A população em geral apresenta um risco de malformação entre 1% e 3%. O uso de FAE aumenta esse risco em 4% a 8%, por isso recomenda-se, quando indicado, o uso deles em monoterapia e na menor dose possível.

Em um trabalho recente, publicado em 2019 no "Neurology" com base na análise do banco de dados da França (FRENCH HEALTHCARE DATABASE), foram analisadas 800.794 mulheres que tomaram DAE (10 tipos) nos primeiros dois meses de gestação, e observaram que apresentaram efeito teratogênico com significado estatístico o Valproato (aumento na incidência de espinha bífida, defeitos cardíacos septais e ventriculares, e fenda palatina) e o Topiramato (aumento na incidência de fenda palatina e lábio leporino). As demais drogas demonstraram um risco muito baixo.

O Valproato apresenta uma maior incidência de malformações, em torno de 9%, mas alguns estudos mostram até 15%, sendo a variação desta incidência diretamente relacionada com a dose. Além disso, os filhos de gestantes usuárias de Valproato apresentam uma maior incidência de alterações cognitivas (alguns estudos chegam a apontar 10 pontos a menos no coeficiente de inteligência, quando comparados àqueles filhos de mães epiléticas que usaram outro FAE), além de Transtorno do Espectro Autista e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (7, 8).

O Topiramato, que aparece nos estudos como o segundo maior teratogênico, também apresenta maior risco de comprometimento

intelectual e manifestações do transtorno do espectro autista, sendo que um estudo mais recente, demonstrou que os riscos com o topiramato foram superiores ao valproato (9).

O uso de ácido fólico, ou L-Metilfolato, reduz o risco de malformações, sendo recomendado seu início, de maneira ideal, 3 meses antes da programação para se engravidar, e seu uso deve ser mantido até 12 semanas de gestação. Cabe aqui ressaltar que a maioria das gestações não são programadas, assim, seria recomendável a suplementação em todas as mulheres em idade fértil, sob o uso de FAE (9). Hoje, a dose recomendada pela OMS é de 0,4mg/dia. Um estudo recente, realizado na Noruega, Suécia e Dinamarca, levantou preocupações com doses maiores, pois mostrou um aumento de 2,7 vezes no risco de câncer nos filhos de mães epilépticas, que foram submetidas a uma suplementação superior à 1mg/dia (10).

Como as ***malformações ocorrem*** nas duas primeiras semanas de gestação, ou seja, ***antes do diagnóstico da gravidez***, não existe indicação de troca do FAE em uso, muito menos sua suspensão abrupta, pois isso deixaria a gestante e o concepto, expostos aos riscos de uma crise epiléptica, sobretudo do tipo CTCG (11).

A ***Lamotrigina ainda figura como a droga mais segura*** (risco de 2%) ***seguida pelo Levetiracetam*** (risco de 2,4%), ambas comparáveis ao risco de malformações em filhos de gestantes não usuárias de FAE, como já descrito.

Cuidado com o nível sanguíneo do FAE que pode cair, principalmente da lamotrigina e da oxcarbazepina, durante a gestação, sobretudo no terceiro mês (19), sendo mister a sua dosagem periódica para ajuste posológico focando-se o nível sérico no período gestacional em torno de 65% acima do nível anterior à concepção. Isso não acontece com a carbamazepina, sendo o monitoramento sérico opcional (12).

No período após parto, o nível sérico volta rapidamente ao basal e deve-se fazer a redução da dose para a anterior à gravidez, evitando-se assim níveis tóxicos. Isso está mais bem documentado para a Lamotrigina, sugerindo-se a redução da dose para igual a basal até duas semanas após o parto. Alguns autores recomendam deixar uma dose extra do FAE

(no caso da Lamotrigina de 50mg), para se ter uma segurança à mais, no sentido de evitar crises por privação de sono e estresse relacionado aos cuidados do recém-nascido (13).

A amamentação é segura e recomendada, sendo que os estudos sobre concentração dos fármacos nos bebês amamentados mostraram níveis muito baixos, por vezes, sequer detectados.

3 - Idosos

Esse grupo merece atenção especial sobre vários aspectos como veremos a seguir.

Já existe no idoso, de maneira natural ao envelhecimento, certo declínio cognitivo, assim drogas sedativas e/ou com impacto sob a cognição, como Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina e sobretudo Topiramato devem ser evitadas.

Drogas fortemente indutoras enzimáticas (Fenobarbital, Fenitoina, Primidona, Carbamazepina, e, em menor grau, oxcarbazepina) devem ser evitadas pela possível interação com outros fármacos frequentemente utilizados nessa faixa etária (anticoagulantes, anti-hipertensivos, antiarrítmicos, hipoglicemiantes e outros), e também pelo efeito negativo sobre a massa óssea.

A Carbamazepina e a Oxcarbazepina provocam mais **hiponatremia** nessa faixa etária.

Valproato aumenta os riscos de queda e em doses altas podem gerar tremor e Síndrome Parkinsoniana.

Lamotrigina e Gabapentina são as mais recomendadas nessa faixa etária, sendo que se optado por troca de algum FAE para a Lamotrigina, essa deve ser feita de maneira lenta e gradual devido ao risco de reações cutâneas graves. O Levetiracetam também parece ser uma droga adequada com precaução em pacientes já com alteração comportamental ou com passado de psicose.

4-Acidententes Vasculares Cerebrais

Larsson et al, publicaram em 2022 no *JAMA Neurology,* um trabalho onde mostrou-se que o uso da **Lamotrigina** em pacientes que desenvolveram epilepsia após um AVC, onde foi demonstrado uma menor taxa de mortalidade tanto de causas cardiovasculares como de outras causas (16).

5-Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/HIV)

O risco de interação medicamentosa entre os FAE e a terapia antirretroviral é alta, sendo o **Levetiracetam** a droga de escolha por ser de espectro amplo e com baixa interação medicamentosa.

Devem ser evitados indutores enzimáticos (Fenobarbital, Fenitoina, Primidona e Carbamazepina). A Oxcarbazepina, apesar de ser uma indutora enzimática menor, deve também ser evitada pelo risco de hiponatremia.

A Gabapentina, Lacosamida e Valproato podem ser opções, sendo o Valproato a menor, pois além dos efeitos adversos aumenta a concentração de alguns medicamentos da terapia antirretroviral. A lamotrigina pode ter seus níveis diminuídos pela terapia antirretroviral.

6-Neoplasias e Quimioterapia

Aproximadamente, um terço dos pacientes com tumores cerebrais apresenta crises epilépticas como manifestação inicial, sendo mais frequentes nos meningeomas e gliomas de baixo grau, principalmente naqueles localizados mais próximos à superfície cortical. Ainda, aproximadamente, apenas 20% a 30% dos pacientes que não apresentaram crises antes do tratamento desenvolverão crises após o tratamento.

Desta forma, não existem evidências que indiquem o uso profilático de FAE em portadores de neoplasias primárias ou metastáticas do SNC que nunca tenham tido crises.

Está indicada a profilaxia apenas no período de realização de cirurgias, sendo as drogas injetáveis mais utilizadas a Fenitoina e a Lacosamida, as quais devem ser mantidas por uma semana após a cirurgia, sendo então iniciada a redução progressiva deles, com o objetivo de retirada.

No caso de o paciente vir a apresentar crises, a terapia deverá ser instituída. Valproato ou Levetiracetam são as drogas orais de escolha, inclusive com estudos sugerindo maior sobrevida associada ao uso de Valproato, em pacientes com Glioblastoma Multiforme. Lamotrigina e Lacosamida também são consideradas boas opções, sobretudo à última, por existir apresentação injetável, e não apresentar indução enzimática.

Alguns quimioterápicos apresentam efeito pró-convulsivante, dentre eles Vincristina, Metotrexato e Ciclosporina A.

7-Insuficiência Renal

Drogas com excreção exclusivamente renal (Levetiracetan, Pregabalina, Vigabatrina e Gabapentina) deverão ter sua dose ajustada de maneira proporcional à insuficiência renal, enquanto naquelas de metabolização e excreção hepática e renal (Lacosamida, Topiramato, Fenobarbital e Primidona) deverão ter suas doses apenas ajustadas em casos de insuficiência renal grave.

Nesses casos, é mister que o nefrologista seja informado das drogas em uso, visto possível mudança do nível sérico. A segunda edição do Purple Book apresenta uma lista de recomendações de ajuste dosagens dos FAE na Insuficiência renal (5).

8-Insuficiência Hepática

Os mais seguros nessa condição são Levetiracetam, Topiramato e Gabapentina.

Lamotrigina, Carbamazepina, Oxcarbazepina e Fenitoina podem ser utilizados desde que com monitorização adequada.

O mais tóxico nesse contexto, e, portanto, deve ser evitado, é o Valproato.

Já o fenobarbital e os benzodiazepínicos devem ser evitados pelo efeito sedativo que pode ser exacerbado nessa condição.

9- Convulsões Associadas a Doença Hipertensiva do Estado Gestacional

A associação de hipertensão arterial desencadeada pelo estado gestacional, quando associada a proteinúria é conhecida como pré-eclâmpsia, e quando essa condição se associa a convulsões generalizadas é o que se define como eclampsia. De etiologia ainda não tão bem esclarecida, essas condições representam riscos, tanto para o feto quanto para a gestante.

O ***Sulfato de Magnésio*** é a droga classicamente utilizada. Vários são os seus mecanismos de ação, como visto a seguir (20).

1- Bloqueando os Canais de Cálcio, o que relaxa a musculatura vascular, melhorando o fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo o risco de isquemia e melhorando o aporte de oxigênio.

2- Inibição da Transmissão Neuromuscular, reduzindo a liberação de Acetilcolina na junção neuromuscular, e excitabilidade neuronal, amenizando assim a atividade convulsiva.

3- Antagonismo Glutamatérgico, bloqueando os receptores NMDA, diminuindo assim a atividade excitatória e consequentemente a atividade convulsiva.

4- Reduzindo a Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica, limitando a entrada de água e a formação de edema cerebral, o qual pode contribuir para as convulsões.

A dose inicial é de 4g de MgSO4, IV (dose segura, sem riscos de intoxicação), diluída em 100ml de S.F. 0,9%, em um período de 15 a 20 minutos, e a paciente deverá ser transferida para centro de referência para gestantes de alto risco. Deve ser monitorado o nível de consciência, respiração, reflexos patelares, função renal e na presença de sinais de intoxicação, poderá ser usado seu antídoto que é o Gluconato de Cálcio a 10% (1g), 10ml, IV, lento (cerca de 3 minutos).

CONDUTA FRENTE A UMA CRISE EPILÉPTICA CONVULSIVA

É uma emergência médica não rara, onde deverá sempre ser seguido um protocolo padrão. No atendimento pré-hospitalar é importante orientar os familiares para que apenas coloquem o paciente deitado, com a cabeça apoiada, e algo de lado, para que ele, se vomitar, diminua o risco de broncoaspiração, e **não** se deve colocar nenhum objeto na boca do paciente.

1- **Estabilização Clínica**

Como em toda urgência, a prioridade é a respiração (verificar vias aéreas e saturação de oxigênio) e a circulação (verificar batimentos cardíacos e aferir pressão arterial). Apesar de fazer parte do atendimento emergencial, a verificação da glicemia é crucial, e, se presente a hipoglicemia, deverá ser tratada com glicose a 50% associada a Tiamina por via endovenosa (a necessidade de Tiamina quando da administração de glicose é para se evitar encefalopatia aguda por carência de mesma, comum em pacientes etilistas).

2- **Farmacoterapia das Crises**

As drogas de eleição são Midazolam (preferível por apresentar meia vida mais curta) e Diazepam (mais comum na rede pública), que devem ser administradas por via endovenosa, mantendo-se atenção à respiração do paciente. Na dificuldade de acesso venoso, o Midazolam poderá ser utilizado por via intramuscular ou intranasal.

3- **Farmacoterapia da Atividade Epileptogênica Exacerbada**

Para evitar a recorrência devemos lançar mão de FAE injetáveis, sendo hoje as opções disponíveis, a Fenitoina, o Fenobarbital, a Lacosamida e o Levetiracetam. A escolha dependerá do protocolo (se houver) e da disponibilidade no local.

4- Farmacoterapia de Estado de Mal Epiléptico Convulsivo Refratário

Denomina-se **Estado de Mal Convulsivo Refratário** quando ocorre persistência das crises após a realização dos itens 1, 2 e 3 acima descritos.

Quando essa situação ocorre por mais de ***cinco minutos***, chamamos de Estado de ***Mal Epiléptico Iminente***, e quando dura mais de trinta minutos, chamamos de Estado de ***Mal Epiléptico Estabelecido***, o qual apresenta maior morbimortalidade.

Nos casos de Estado De Mal Refratário, o paciente deverá ser encaminhado para Unidade de Terapia Intensiva, onde poderá ser monitorado de maneira mais segura. Quando as convulsões cessam, mas o paciente não recupera a sua consciência, o eletroencefalograma pode revelar atividade elétrica anormal persistente, o que se chama de ***Estado de Mal Epiléptico Não Convulsivo***.

Frente a esses casos, exceto se ele foi desencadeado por suspensão súbita dos FAE em uso, deve-se fazer uma investigação clínica ampla, buscando situações potencialmente agravadoras da condição neurológica pré-existente. Geralmente são realizados exames de Imagem (preferencialmente Tomografia Computadorizada de Crânio pela sua rapidez e exclusão da maior parte das doenças; se necessário complementa-se posteriormente com Imagem por Ressonância Magnética), Rotina Laboratorial (Hemograma completo, Glicemia, Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio, Transaminases, CPK, VHS, PCR, e Gasometria Arterial). Ainda, na suspeita de infecção do SNC, deverá ser realizada coleta de líquor, preferencialmente após a realização do exame de imagem.

Como exposto, é um estado grave e a medicação deverá ser administrada de maneira mais rápido possível, com o objetivo de tirar o paciente da crise, chegando-se até a indução ao estado de ***coma medicamentoso.*** Nesse caso o paciente sempre será intubado e a ventilação deverá ser assistida, e o paciente monitorado o tempo todo até o encerramento da atividade epileptógena anormal. Três drogas são mais utilizadas para isso, o próprio Midazolam, agora em uma dose maior, o Propofol, que também tem uma meia vida curta, e o Tiopental, que é o

mais efetivo, mas de manejo mais difícil, por vezes gerando hipotensão arterial importante.

Após conseguir o objetivo, a droga utilizada deverá ser mantida em infusão contínua por um período de 24hs a 48hs, e então, lentamente começar a ser reduzida. O FAE iniciado na primeira fase, para controle da atividade epileptogênica exacerbada, deverá ser mantido por via endovenosa, até que haja possibilidade de ser administrado por via oral.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Pacientes com crises frequentes de difícil controle, sobretudo onde já se tenha utilizado ao menos duas drogas em monoterapia, e ao menos uma tentativa de associação de FAE, devem ser encaminhados para avaliação em centro especializado em cirurgia de epilepsia.

Nesses centros, o paciente será submetido a um protocolo com exames de imagem por Ressonância Magnética, e por Medicina Nuclear (PET e SPECT), além de monitorização por vídeo-eletroencefalograma e até por eletroencefalograma invasivo (eletrocorticografia, onde os eletrodos são implantados diretamente sobre o córtex cerebral através de uma craniotomia), com a finalidade de avaliar se o paciente apresenta indicação de cirurgia.

As cirurgias podem ser ressectivas ou paliativas.

As **ressectivas** podem ser realizadas com o intuito de se ressecar uma lesão geradora das crises, por exemplo, um tumor, uma displasia cortical, ou de se fazer uma desconexão de fibras, por exemplo uma calosotomia, o que impediria a propagação da atividade anormal de um hemisfério para o outro.

As **paliativas**, são baseadas na estimulação cerebral através de um gerador de impulsos implantado no paciente. As mais utilizadas são a estimulação vagal, talâmica profunda, e, a mais nova, é a estimulação cortical responsiva, onde eletrodos implantados sobre o foco localizado no córtex, detectam a ocorrência da atividade anormal e geram estímulos que inibem a sua propagação. Essa modalidade, que teve sua eficácia comprovada pelo estudo NEUROPACE em 2011 (onde demonstrou uma redução das crises em 37%/nível de evidência Classe A), foi aprovada pela FDA em 2013.

TRATAMENTO ALTERNATIVO / DIETA CETOGÊNICA

Na Bíblia, no Evangelho de São Mateus, há relato de que Jesus Cristo teria dito aos seus Apóstolos que o controle das crises se encontrava no jejum e na oração. Hipócrates, cinco séculos antes de Cristo já indicava o jejum para o tratamento das crises epilépticas.

No mundo contemporâneo, somente no século 20, quando existia apenas o Fenobarbital e o Brometo como anticonvulsivantes, Wilder em 1921 começou a adotar a dieta cetogênica como fonte alternativa de tratamento. A dieta é composta basicamente pela ingestão de gorduras, pouca quantidade de proteínas, e restrição máxima possível de carboidratos. O organismo começa a funcionar em cetose, e a principal fonte de energia para o cérebro passa a ser os corpos cetônicos, cujo mecanismo antiepiléptico ainda não é bem conhecido, sendo o resultado provindo apenas de estudos observacionais.

Porta et al, em 2009, e Kinderen et al, em 2011 (14), publicaram trabalhos apontando uma redução das crises acima de 50%, o que clinicamente é bem relevante. Os resultados são melhores em crianças por possível reversão do cérebro a uma forma de metabolismo mais primitivo, e é mais utilizada em centros especializados em crianças, quando não há resposta ao tratamento com pelo menos duas drogas de primeira linha.

A dieta é de difícil tolerabilidade, existindo atualmente três tipos, a clássica, a de triglicérides de cadeia média, e a de Atkins, que é a que parece ter melhor tolerabilidade.

COMORBIDADES EM EPILEPSIA

PSIQUIÁTRICAS

A literatura demonstra largamente que as pessoas portadoras de Epilepsia apresentam maior impacto cognitivo, emocional, baixa qualidade de vida, além de expectativa de vida reduzida (15).

Estudos demonstram também que a ocorrência de Epilepsia é maior em pessoas portadoras de doenças psiquiátricas.

Os transtornos do humor e da ansiedade são os mais frequentemente encontrados na Epilepsia, principalmente na Epilepsia do Lobo Temporal, gerada por Esclerose Mesial Temporal.

Os transtornos mentais podem ser divididos em *peri-ictais* (acontecem próximo a crise, antes, durante ou depois) e *inter-ictais* (não apresentam uma relação de proximidade temporal com a crise).

Talvez o ponto mais crucial no acompanhamento desses pacientes é que os ***sintomas depressivos são muito subdiagnosticados*** nessa população, e o ***risco de suicídio é bem maior*** que na população em geral, e ainda, que uma série de ***FAE aumenta os sintomas depressivos e a ideação suicida***, o que já é orientado pelo FDA, desde 2009, para que exista nas embalagens desses fármacos, que eles aumentam o risco de suicídio.

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e os Transtornos do Espectro Autista ocorrem com mais frequência na população epiléptica, principalmente quando as crises se iniciam na infância, e o tratamento não difere dos casos em que não existe epilepsia.

MORTE SÚBITA

O risco de morte súbita nas pessoas com epilepsia é cerca de 16 vezes maior que na população em geral. A **SUDEP**, sigla em inglês, é utilizada para a ocorrência de morte súbita, inesperada, não traumática, e não relacionadas a acidentes, com ou sem evidência de crises epilépticas precedendo a morte, excluindo estado de mal epiléptico. Para se tecer esse diagnóstico é necessária uma necropsia que não evidencie outra causa; caso contrário, o diagnóstico é apenas presumido.

CEFALEIA / ENXAQUECA OU MIGRÂNEA

A ocorrência de cefaleia após uma crise chega a 50% e frequentemente é subdiagnosticada e consequentemente não tratada de maneira adequada, podendo persistir até 72 horas após a crise (se persistir por período maior deverá ser investigada). Apresenta características variáveis, por vezes assemelhando-se a cefaleia tensional, outras vezes a migrânea.

Os pacientes com crises de início focal podem apresentar cefaleia peri-ictal semelhante a migrânea, do mesmo lado do foco.

Concluindo, a ocorrência de cefaleia tipo migrânea ou não, é mais frequente na população epiléptica.

EPILEPSIA E DIREÇÃO DE VEÍCULOS AUTOMOTORES

Trata-se de uma patologia ainda muito estigmatizada, com consequências psicológicas e sociais que impactam a qualidade de vida tanto da pessoa afetada quanto das pessoas que a cercam. Pacientes com epilepsia frequentemente têm seus direitos comprometidos, seja de forma direta ou indireta, o que pode resultar em situações de exclusão social. Um exemplo dessa realidade é a maior dificuldade enfrentada por indivíduos com epilepsia para obter a carteira de motorista, podendo chegar, em muitos casos, à completa impossibilidade de acessar esse direito. A relação entre epilepsia e condução de veículos automotores é um tema delicado, polêmico e cercado de incertezas não apenas para a comunidade médica, mas também para os próprios pacientes com diagnóstico de epilepsia, seus familiares e a sociedade em geral.

A liberdade de locomoção (ir e vir) é um direito fundamental amplo, assegurado a todo ser humano, mas com limitações, visto que esse não pode colocar em risco outro direito igualmente fundamental, o direito à vida. Dirigir veículos automotores permite o exercício dessa liberdade de locomoção, porém, para isso, é necessária uma autorização concedida pelo Estado, após a aprovação do candidato no exame de habilitação e a obtenção da Carteira Nacional de Habilitação (CNH). O ato de dirigir um veículo exige permanente atenção do motorista para a realização de imediatas correções do curso ou de velocidade, seja preventivamente ou para evitar possíveis acidentes.

Qualquer situação que possa comprometer, em grau e duração variada, a atenção, a consciência e a função motora, impedindo as necessárias correções exigidas para uma direção segura deve ser evitada. Isso inclui o uso de medicamentos sedativos, uso de drogas ilícitas, uso de celular ao volante, sonolência excessiva por privação de sono, uso de álcool, tabagismo e conversas com outros passageiros, entre outros. Além disso, algumas doenças ou condições clínicas como a cardiopatia, diabetes mellitus, demência, síncope ou crise convulsiva também podem apresentar um risco aumentado de alteração da consciência, representando um perigo potencial para a segurança no trânsito.

Apesar de ainda não existir uma forma de estimar com precisão qual é o risco de uma pessoa com crise epiléptica (controlada, refratária

ou crise única) causar ou estar envolvida em um acidente de trânsito essa condição é reconhecida como de risco para a segurança de direção veicular (21). Isso ocorre porque, durante uma crise epiléptica, os condutores podem apresentar alterações transitórias da consciência e da função motora, aumentando significativamente a probabilidade de acidentes e, consequentemente, colocando em risco a sua vida e a de terceiros (19). Deste modo, a permissão para dirigir veículos e a renovação da habilitação para pessoas portadoras de epilepsia tornam-se tarefas multidisciplinares, envolvendo a participação essencial de psicólogos, médicos peritos e do médico assistente na tomada de decisão sobre a liberação ou não da Carteira Nacional de Habilitação.

Durante a avaliação inicial para obter a permissão para dirigir, o candidato deve responder a um questionário com perguntas sobre saúde física e mental, incluindo questionamentos sobre uso de medicamentos, dentre eles os antiepilépticos. Essa análise é feita com o objetivo de avaliar o risco de um acidente automobilístico secundário a uma possível crise epiléptica. No entanto, devido a fatores como estigma, preconceito ou a sensação de exclusão social que o paciente com epilepsia enfrenta, infelizmente mais de 90% dos candidatos portadores dessa condição omitem o diagnóstico ao solicitarem a licença para dirigir (20). É importante destacar que, em geral, 85% dos acidentes com veículos automotores são causados por erros humanos, como imperícia e imprudência por parte do motorista.

Apenas uma parcela muito reduzida desses acidentes está associada a condições médicas, como a epilepsia (22). Dentre os acidentes de tráfego associados a crises epilépticas, apenas entre 0,1% e 0,2% são fatais; uma porcentagem muito pequena quando comparada aos episódios de morte súbita de provável etiologia cardíaca durante a direção de veículos em comparação com 30% de óbitos em acidentes de trânsito provocados pelo álcool (23). No entanto, apenas a candidatos portadores de epilepsia é dada uma atenção mais rigorosa durante a avaliação.

Orientações mais detalhadas de redução de risco de acidentes e traumatismos, controle das crises estão disponíveis nos sites da International League Against Epilepsy (ILAE) (ILAE. Disponível em: https://www.ilae.org/) e Liga Brasileira de Epilepsia (LBE. Disponível em: https://www.epilepsia.org.br/).

De uma maneira geral após 12 meses assintomático (sem crises), o candidato poderá iniciar o processo de tentativa de obtenção de CNH (ou sua renovação).

Trata-se de uma patologia ainda muito estigmatizada, com consequências psicológicas e sociais que impactam a qualidade de vida tanto da pessoa afetada quanto das pessoas que a cercam. Pacientes com epilepsia frequentemente têm seus direitos comprometidos, seja de forma direta ou indireta, o que pode resultar em situações de exclusão social. Um exemplo dessa realidade é a maior dificuldade enfrentada por indivíduos com epilepsia para obter a carteira de motorista, podendo chegar, em muitos casos, à completa impossibilidade de acessar esse direito.

A relação entre epilepsia e condução de veículos automotores é um tema delicado, polêmico e cercado de incertezas não apenas para a comunidade médica, mas também para os próprios pacientes com diagnóstico de epilepsia, seus familiares e a sociedade em geral. A liberdade de locomoção (ir e vir) é um direito fundamental amplo, assegurado a todo ser humano, mas com limitações, visto que esse não pode colocar em risco outro direito igualmente fundamental, o direito à vida. Dirigir veículos automotores permite o exercício dessa liberdade de locomoção, porém, para isso, é necessária uma autorização concedida pelo Estado, após a aprovação do candidato no exame de habilitação e a obtenção da Carteira Nacional de Habilitação (CNH).

O ato de dirigir um veículo exige permanente atenção do motorista para a realização de imediatas correções do curso ou de velocidade, seja preventivamente ou para evitar possíveis acidentes. Qualquer situação que possa comprometer, em grau e duração variada, a atenção, a consciência e a função motora, impedindo as necessárias correções exigidas para uma direção segura deve ser evitada. Isso inclui o uso de medicamentos sedativos, uso de drogas ilícitas, uso de celular ao volante, sonolência excessiva por privação de sono, uso de álcool, tabagismo e conversas com outros passageiros, entre outros.

Além disso, algumas doenças ou condições clínicas como a cardiopatia, diabetes mellitus, demência, síncope ou crise convulsiva também podem apresentar um risco aumentado de alteração da

consciência, representando um perigo potencial para a segurança no trânsito. Apesar de ainda não existir uma forma de estimar com precisão qual é o risco de uma pessoa com crise epiléptica (controlada, refratária ou crise única) causar ou estar envolvida em um acidente de trânsito essa condição é reconhecida como de risco para a segurança de direção veicular (21). Isso ocorre porque, durante uma crise epiléptica, os condutores podem apresentar alterações transitórias da consciência e da função motora, aumentando significativamente a probabilidade de acidentes e, consequentemente, colocando em risco a sua vida e a de terceiros (19).

Deste modo, a permissão para dirigir veículos e a renovação da habilitação para pessoas portadoras de epilepsia tornam-se tarefas multidisciplinares, envolvendo a participação essencial de psicólogos, médicos peritos e do médico assistente na tomada de decisão sobre a liberação ou não da Carteira Nacional de Habilitação.

Durante a avaliação inicial para obter a permissão para dirigir, o candidato deve responder a um questionário com perguntas sobre saúde física e mental, incluindo questionamentos sobre uso de medicamentos, dentre eles os antiepilépticos. Essa análise é feita com o objetivo de avaliar o risco de um acidente automobilístico secundário a uma possível crise epiléptica. No entanto, devido a fatores como estigma, preconceito ou a sensação de exclusão social que o paciente com epilepsia enfrenta, infelizmente mais de 90% dos candidatos portadores dessa condição omitem o diagnóstico ao solicitarem a licença para dirigir (20).

É importante destacar que, em geral, 85% dos acidentes com veículos automotores são causados por erros humanos, como imperícia e imprudência por parte do motorista. Apenas uma parcela muito reduzida desses acidentes está associada a condições médicas, como a epilepsia (22). Dentre os acidentes de tráfego associados a crises epilépticas, apenas entre 0,1% e 0,2% são fatais; uma porcentagem muito pequena quando comparada aos episódios de morte súbita de provável etiologia cardíaca durante a direção de veículos em comparação com 30% de óbitos em acidentes de trânsito provocados pelo álcool (23). No entanto, apenas a candidatos portadores de epilepsia é dada uma atenção mais rigorosa durante a avaliação.

Orientações mais detalhadas de redução de risco de acidentes e traumatismos, controle das crises estão disponíveis no site da **International League Against Epilepsy (ILAE)**.

De uma maneira geral ***após 12 meses assintomático (sem crises), o candidato poderá iniciar o processo de tentativa de obtenção de CNH (ou sua renovação).***

REFERÊNCIAS

1 - Banerjee R S et al. The Descriptive Epidemiology of Epilepsy – a review. Epilepsy Res. 2009; 85:31 – 45.

2 - Yacubian E M et al. Epilepsia 1ª Ed. Edit. Omnifarma 2018, ISBN 978-85-62477-71-3.

3 - STAHL'S ESSENTIAL PSYCHOPHARMACOLOGY, Edit. Guanabara Koogan LTDA, 2013, ISBN 978-1-107-68646-5.

4 - Cendes F, Morita M E. et al. Purple Book, Guia Prático para o Tratamento das Epilepsias, 1ª Edição, 2016.

5 - Yacubian E M T, Manreza M L, Terra V C, et al. Purple Book, Guia Prático para Tratamento das Epilepsias, 2ª Edição, 2020.

6 - O'Brien M D, Guillebaud J. Contraception for Women Taking Antiepileptic Drugs. J Fam Plann Reprod Health Care. 2010 Oct; 36(4): 239 – 42.

7 - Christensen J, et al. Prenata lValproate Exposure and Risk of Autism Spectrun Disorders and childwook Autism. JAMA 2013; 309(16): 1696 – 703.

8 - Christensen J, et al. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other AntiepilepticDrugs with Risk for Attention-Deficit / HyperactivityDisorder in Offspring. JAMA Netw Open. 2019; 2(1): e 186606.

9 - Bjork M H, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022; 79(7): 672-81.

10 - Vegrim H M, et al. Cancer Risk in Children of Mothers with Epilepsy and High-Dose Folic Aacid Use During Pregnancy. JAMA Neurol. 2022; 79 (11): 1130-6.

11 - Tomson T, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizureoutcome: Observations from EURAP. Epilepsia. 2016 Aug; 57(8): e 173-7.

12 - Voinescu P E, et al. Antiepileptic Drug Clearances During Pregnancy and Clinical Implications for Women with Epilepsy. Neurology. 2018; 91(13): e 1228 – 36.

13 - Polepally A R, et al. Model-Based Lamotrigine Clearance ChangesDuring Pregnancy: Clinical Implication. Ann Clin Transl Neurol. 2014; 1(2): 99 – 106.

14 - De Kinderen R J, et al. Research Into The (Cost) effectivenessof the KetogenicDiet Among Children and Adolescentswith Intractable Epilepsy: Designnof a Randomized Controlled Trial. BMC Neurology 2011; 11(1): 10.

15 - Moreira C H. Aspectos Psiquiátricos da Epilepsia. Edit. Omnifarma, março 2021.

16 - Larsson D et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients with Poststroke Epilepsy. JAMA Neurol. 2022; DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.45841.

17 - Peng J, et al. A Narrative Review of Molecular Mechanism and Therapeutic Effect of Canabidiol (CBD). Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 apr;130(4):439-56

18 - Pamplona FA, et al. Potential Clinical Benefits of CBD-rich over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. Front Neurol. 2018; 9: 759.

19 - Vélez-Ruiz NJ, Pennel PB. Issues for Women with Epilepsy. Neurol. Clin. 2016;34(2):411-25,ix.

20 - Euser AG, CipollaMJ. Sulfato de Magnésio para o Tratamento da Eclâmpsia: uma breve revisão. Stroke, vol 40, Num 4. https://dol.org/10.1161/STROKEAHA.108.527788

21 - Epilepsia prática - condutas para não especialistas / Clarissa Lin

Yasuda. – São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2024. ISBN 978-65-87916-09-5 - capítulo 20).

22 - Harvey P, Hopkins A. Views of British neurologists on epilepsy, driving, and the law. Lancet 1983; 1:401-4.

23 - Van der Lugt PJ. Is an application form useful to select patients with epilepsy who may drive? Epilepsia 1975; 16:743-6.).).

24 - Mazur J. Behind the wheel: navigating driving with epilepsy. Epigraph. 2024;26(1):19 23.)

25 - Avaliação de Condutores e Candidatos a Condutores de Veículos Automotores Portadores de Epilepsia. Autoria: Associação Brasileira de Medicina de Tráfego – 2003).

26 - Classen S, Crizzle AM, Winter SM, et al. Evidence-based review on epilepsy and driving. Epilepsy Behav. 2012;23(2):103-12.).

27 - Kumar A, Maini K, Kadian R. Estante de Livros do NCBI. Um serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saude. Publicação Stat Pearls; 2025 janeiro-.

28 - Beniczky S et al. UPDATE CLASSIFICATION OF EPILEPTIC SEIZURES: POSITION PAPEROF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, Epilepsia, 2025;00:1-20

Na Bíblia, no Evangelho de São Mateus, há relato de que Jesus Cristo teria dito aos seus Apóstolos que o controle das crises se encontrava no jejum e na oração. Hipócrates, cinco séculos antes de Cristo já indicava o jejum para o tratamento das crises epilépticas.

No mundo contemporâneo, somente no século 20, quando existia apenas o Fenobarbital e o Brometo como anticonvulsivantes, Wilder em 1921 começou a adotar a dieta cetogênica como fonte alternativa de tratamento. A dieta é composta basicamente pela ingestão de gorduras, pouca quantidade de proteínas, e restrição máxima possível de carboidratos. O organismo começa a funcionar em cetose, e a principal fonte de energia para o cérebro passa a ser os corpos cetônicos, cujo mecanismo antiepiléptico ainda não é bem conhecido, sendo o resultado provindo apenas de estudos observacionais.