

EPILEPSIA REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

REFRACTORY EPILEPSY TREATMENT PHARMACOLOGIC

JULIANA FIALHO CAIXETA **BORGES**^{1*}, SAMYRA SARAH SOUZA **MARQUES**², JORDANA FIALHO CAIXETA **BORGES**³, CAMILA FIALHO CAIXETA **BORGES**³, PEDRO MACIEL **PEREIRA**⁴, PEDRO HENRIQUE **RODRIGUES**⁴, LUCAS BORGES **MENDES**⁴, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**⁵

1. Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH (Faculdade de Minas); 2. Graduada em Farmácia pela Faculdade Pitágoras; Acadêmica de Medicina-FAMINAS/BH (Faculdade de Minas); 3. Graduada em Medicina pela Faculdade Atenas; 4. Acadêmico de Medicina – UNIFENAS/BH (Universidade José do Rosário Vellano); 5. Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais; Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Doutor em Medicina pela UFMG (Universidade Federal de Minas Gerais). Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher da Faculdade de Minas - FAMINAS-BH (Faculdade de Minas).

* Rua Pedro Chico, 49, Centro Velho, Vazante, Minas Gerais, Brasil. CEP: 38780-000. julianafialhocb@hotmail.com

Recebido em 16/05/2017. Aceito para publicação em 05/06/2017

RESUMO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico que pode ocorrer por fatores genéticos, estruturais, metabólicos, imunológicos, infecciosos e desconhecidos. A classificação dessa patologia mais aceita atualmente baseia-se nas manifestações clínicas e eletroencefalográficas das crises. Esta classificação divide as crises em dois grandes grupos: as crises parciais e as generalizadas. O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos. Porém, o tratamento farmacológico pode não ser eficaz para controle absoluto das crises em todos os pacientes, caracterizando assim a epilepsia refratária. Nesse trabalho foi feita uma revisão sistemática da literatura onde abordamos as definições de intratabilidade e as opções existentes de tratamento clínico e cirúrgico, avaliando assim, as principais indicações e efeitos colaterais dessas outras vertentes.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia, epilepsia refratária, anticonvulsivo, antiepiléptico.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurological disorder that can occur by genetic, structural, metabolic, immunologic, infectious and unknown. The classification of this pathology most widely accepted today is based on clinical manifestations and electroencephalographic seizure. This classification divides the crises into two major groups: partial seizures and generalized. The goal of epilepsy treatment is to provide the best possible quality of life for the patient, by the application of an adequate seizure control, with minimal adverse effects. However, pharmacological treatment may not be effective for absolute control of seizures in all patients, characterizing refractory epilepsy. In this work, a systematic literature review where we discuss the intractability

settings and the options of medical and surgical treatment, evaluating thus the main indications and side effects of these other aspects.

KEYWORDS: Epilepsy, refractory epilepsy, anticonvulsant, antiepileptic.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem neurológica temporária e reversível, que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. No momento das crises epiléticas uma parte do cérebro emite sinais que não são coerentes entre si, e que podem ficar restritos a esse local ou espalhar-se, essas crises duram alguns segundos ou minutos. Se ficarem restritos, a crise será chamada parcial; se envolverem os dois hemisférios cerebrais, generalizada.

Essa patologia afeta 0,5 a 1% da população mundial, o que equivale aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo. E é considerada a segunda causa mais frequente de distúrbio neurológico em adultos jovens. A faixa etária mais acometida é a infantil, particularmente abaixo de 2 anos de idade e em segundo lugar, idosos com mais de 65 anos¹.

Mesmo em países desenvolvidos, onde os medicamentos anticonvulsivantes são totalmente disponíveis, cerca de 30 a 40% dos pacientes continuam a ter crises não controladas. Pacientes com epilepsia refratária ao tratamento clínico podem favorecer-se de uma cirurgia para remoção do foco epileptiforme cortical ou para interrupção desse foco. Contudo, antes do procedimento cirúrgico, é preciso uma avaliação cuidadosa para que o paciente evolua com ausência de crises, de déficits neurológicos e

possa melhorar sua qualidade de vida.

Há vários estudos sugerindo fatores de resistência ao tratamento medicamentoso nas epilepsias que estão relacionados ao início precoce antes dos 2 anos de vida: a presença de estado de mal epilético prévio e a presença de alteração estrutural cerebral como os distúrbios de migração neuronal e as malformações vasculares. Outros fatores, também, são referidos nos estudos como indicativos da refratariedade como a presença de deterioração neuropsicológica e anormalidades no exame neurológico inicial, crises epiléticas do tipo tônica, atônica, espasmos infantis, presença de vários tipos de crises epiléticas no quadro do paciente, elevada frequência de crises no início da epilepsia, história clínica de longa duração, falha de tratamentos prévios e EEG inicial francamente anormal com atividade de base alentecida e paroxismos multifocais. É válido destacar que a refratariedade pode também dever-se a falha no diagnóstico diferencial com as crises pseudoepiléticas como as que acompanham perda de fôlego, síncope vaso-vagais, síndrome do QT longo, distúrbios do sono e dos movimentos involuntários².

A avaliação da intratabilidade medicamentosa deve ser cuidadosa, porém rápida. Não há nenhum intervalo de tempo proposto, mas um período de dois anos entre o início do tratamento e a cirurgia parece uma meta razoável. Entretanto, intervalo mais curto é considerado em certos pacientes em vista da probabilidade elevada de cura com o procedimento cirúrgico, em pacientes com frequência inaceitável de crises e em crianças com epilepsia catastrófica. Ao contrário, pacientes com frequência baixa de crises e períodos prolongados de remissão, não poderão ter a intratabilidade comprovada durante um período muito curto. A experiência, entretanto, tem mostrado que a probabilidade de controle de crises será pequena se um paciente ainda estiver com crises dois anos após o início de tratamento adequado com as drogas antiepiléticas³.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada por meio de buscas em bases de dados como a SCIELO, Pub med, Bireme e Cochrane, além de pesquisas em livros de referência na área de Neurologia. Os artigos foram escolhidos quanto a autores de relevância e grandes ensaios clínicos. Os descritores usados foram epilepsia refratária, epilepsia, tratamento cirúrgico para epilepsia. Como critério de inclusão, foram selecionados estudos em que os portadores de epilepsia apresentassem o quadro há pelo menos 6 meses. E como critério de exclusão, pacientes que já foram tiveram quadro infeccioso de meningite crônica, encefalite ou que já foram submetidos a cirurgias para controle das crises.

Notou-se que alguns artigos cursam com conflito de interesse visto que em muitos deles são discutidas a eficácia dos tratamentos farmacológicos sendo estes estudos custeados pela própria indústria farmacêutica responsável

pela comercialização de tal fármaco.

3. DESENVOLVIMENTO

Conceito e classificação

A epilepsia é considerada uma condição neurológica crônica e compreende um grupo de doenças, devendo diferenciar as crises epiléticas pontuais que decorrem de causas tóxico-metabólicas ou febris. A epilepsia não é uma doença individual, mas a expressão clínica de um grande número de desordens decorrentes de atividade elétrica cerebral anormal, excessiva e hipsincrônica. Tende a se repetir e pode decorrer de múltiplos processos patológicos, em diferentes áreas encefálicas⁴.

As crises epiléticas podem ser classificadas conforme a etiologia, idade de início e topografia das descargas, por exemplo. Em 2013, foi lançado um novo relatório da Comissão da ILAE (Liga Internacional Contra a Epilepsia)⁵ sobre classificação e terminologia das epilepsias. A epilepsia é dividida em causa genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa e desconhecida. A causa genética é quando se pensa em um resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido, sendo o principal sintoma desse defeito. As epilepsias antes conhecidas como epilepsias generalizadas idiopáticas agora seriam denominadas de epilepsias generalizadas genéticas. As epilepsias em que uma lesão estrutural é visível na neuroimagem e concordante com os achados eletroclínicos, sugerindo uma relação direta entre lesão e epilepsia. A causa da lesão pode ser genética ou adquirida. Como exemplo, as polimicrogírias podem estar relacionadas à mutação do gene GPR56 ou ser secundárias a um infarto isquêmico ou quadro infeccioso intrauterino. Há defeitos metabólicos com sintomas sistêmicos que levam também ao desenvolvimento de epilepsia. Geralmente, há uma causa genética de base, podendo se aplicar o nome metabólico-genético. Há, também, epilepsias em que há evidência de um processo autoimune ocasionando inflamação do SNC. Como exemplos, pode-se citar a encefalite antirreceptor NMDA e anti-LGI126. Além disso, refere-se a um paciente com epilepsia desencadeada por um processo infeccioso, como neurocisticercose, toxoplasmose, HIV. Não seriam consideradas as crises desencadeadas por infecção aguda como meningite ou encefalite. E por fim, quando são descartadas as causas supracitadas a epilepsia pode não ser determinada. Ainda o termo constelação foi substituído por entidades clínico-radiológicas.

A classificação mais aceita atualmente é a proposta pela Liga Internacional Contra a Epilepsia, que se baseia nas manifestações clínicas e eletroencefalográficas das crises. Esta classificação divide as crises em dois grandes grupos: as crises parciais, quando a fonte da descarga neuronal se origina em áreas corticais localizadas, e as generalizadas, quando se originam em ambos os hemisférios ao mesmo tempo. Desta forma, as primeiras apresentam

uma manifestação clínica que antecede a perda de consciência, enquanto que, na segunda, esta perda de consciência inicia-se subitamente. São classificadas também como simples, quando há a preservação da consciência, ou complexas, quando ocorre a perda da consciência⁶.

Uma grande proporção desses pacientes (até 30%) continua a ter convulsões, apesar da terapêutica adequada com drogas antiepilépticas utilizado isoladamente ou em combinação⁷. Estes indivíduos são considerados como tendo epilepsia refratária. Embora não haja uma definição unificada da epilepsia refratária, a maioria das definições refere-se a ataques continuarem apesar do tratamento, e a definição geralmente empregue é de continuas convulsões, apesar das mudanças de medicação intermináveis⁸.

Em 2010, uma definição de tratamento refratário aceito a nível internacional foi proposto por um grupo de trabalho da Internacional League Against Epilepsy. Elucidaram que drogas padrão (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, valproato) não controlam todos os pacientes com convulsões. No entanto, ao longo dos últimos 15 a 20 anos numerosos novos medicamentos com um papel promissor no tratamento da epilepsia refratária tornaram-se disponíveis.

Epilepsia do lobo temporal, mais comum em pacientes com epilepsia refratária

A epilepsia do lobo temporal está entre os tipos de epilepsia a mais comum, sendo responsável por aproximadamente 40% a 70% das epilepsias nos adultos. Devido à sua alta prevalência e refratariedade ao tratamento medicamentoso, é uma das síndromes neurológicas mais estudadas^{9,10}. As crises manifestam-se no lobo temporal, principalmente na amígdala, hipocampo e giro hipocampal. De um modo geral, a epilepsia do lobo temporal caracteriza-se por apresentar crises parciais simples com desconforto e calor epigástrico ascendente associado a distúrbios comportamentais, como o medo. Ocorrem igualmente crises parciais complexas, nas quais existe perda de consciência associada a automatismos orofaciais e gestuais, podendo seguir generalizações secundárias¹¹. Estas manifestações são decorrentes na grande maioria das ELT do comprometimento das estruturas mesiais do lobo temporal, estabelecendo a esclerose mesial temporal. Em estudos sobre a esclerose mesial temporal, observou-se a existência de uma intensidade gradual de perda neuronal nos vários subcampos hipocampais atingindo, em ordem decrescente: CA1 e setor de Sommer; hilo do giro denteado e CA3; células granulares do giro denteado e CA2. Modelos experimentais que mimetizam a neuropatologia humana sugerem que a esclerose mesial temporal é uma consequência da atividade epiléptica crônica. Isto implica também em uma perda dos interneurônios hipocampais e do giro denteado, além de modificações morfológicas das células piramidais sobreviventes com características progressivas.

Epileptogênese

O processo em que, após um insulto cerebral agudo, alterações patológicas e fisiológicas gradualmente ocorrem em determinadas regiões cerebrais, levando à expressão de epilepsia, é referido como epileptogênese. Estruturas do lobo temporal, nomeadamente o hipocampo, a amígdala, o córtex piriforme estão mais suscetíveis a epileptogênese. Esse processo deve-se a um desequilíbrio entre os mecanismos de inibição e de excitação sináptica que atuam em uma população neuronal suscetível, levando a um estado de hiperexcitabilidade e hypersincronia. Estas alterações podem ser devido à predisposição genética ou alterações estruturais dos circuitos neuronais, sendo mediadas por neurotransmissores e canais iônicos¹¹.

Em geral, crises epiléticas podem ser geradas por um desequilíbrio entre a excitação e a inibição neuronal, onde o glutamato e GABA assumem um papel importante. Uma das hipóteses é que as crises são causadas por um aumento na ativação da via que utiliza o glutamato como neurotransmissor excitatório e/ou uma diminuição na via que utiliza o GABA como neurotransmissor inibitório. O ácido γ -aminobutírico é o principal neurotransmissor inibitório presente em estruturas cerebrais superiores, enquanto a glicina tem papel importante como neurotransmissor inibitório no tronco cerebral e na coluna vertebral. Não se pode afirmar, porém, que essas alterações sejam responsáveis diretamente pela gênese de alguma síndrome epilética¹¹.

Fisiopatologia das epilepsias refratárias

Aproximadamente 40% dos pacientes com crises epiléticas apresentam crises parciais complexas. Esse tipo de crise é gerado pelo acometimento das estruturas mesiais do lobo temporal, em especial do hipocampo. O acometimento pode decorrer de lesões estruturais, como por exemplo, tumores e malformações arteriovenosas, mas em 60 a 65% dos casos^{12,13} o padrão histológico encontrado é a esclerose hipocampal ou esclerose mesial temporal. Esta é caracterizada por acentuada perda de neurônios piramidais, gliose reacional e brotamento axonal que promove circuitos aberrantes. A perda neuronal referida ocorre com uma intensidade gradualmente menor nos seguintes subcampos da formação hipocampal, principalmente em CA1 e setor de Sommer (pró-subículo), no hilo do giro denteado e CA3 e, por último, nas células granulares do Giro Dentado e CA2. A perda neuronal também ocorre em outras áreas mesiais temporais, como na camada III do córtex entorrinal e no núcleo lateral da amígdala^{12,14,15}.

O tratamento é realizado com fármacos anticonvulsivantes, mas infelizmente aproximadamente 30% dos pacientes não respondem a esta terapêutica, tornando-se refratários ao tratamento¹⁶. Entre as epilepsias refratárias,

aquelas com origem no lobo temporal são as mais frequentes¹⁴. As características clínicas da epilepsia dependem da localização anatômica do foco, causa, tipo e extensão do espalhamento da crise, mecanismos neuroquímicos subjacentes e da idade e nível de imaturidade cerebral^{4,17}.

Quadro Clínico

O sinal fundamental e característico da epilepsia é a recorrência de crises convulsivas, podendo, assim, variar sua característica fisiopatológica em cada tipo de crise¹⁸. A manifestação específica da crise depende de diversos fatores: se a área afetada é maior ou menor; a que setor do córtex cerebral é afetado; e a disseminação da descarga elétrica no cérebro ou a intensidade que é afetada, podendo assim variar seus sintomas^{2,19,20}. Todos os tipos de convulsões apresentam sinais e sintomas semelhantes, envolvendo alterações de consciência, dos movimentos, do comportamento e da percepção.

Diagnóstico Clínico e Complementar

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico bem feito. O principal exame é a eletroencefalografia (EEG), cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado. EEG é capaz de responder a três importantes questões diagnósticas nos pacientes com suspeita de epilepsia:

- 1) o paciente tem epilepsia?
- 2) onde está localizada a zona epileptogênica?
- 3) o tratamento está sendo adequado?

Exames de imagem como ressonância magnética do encéfalo e tomografia computadorizada de crânio devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais (lesões cerebrais, tais como tumores, malformações vasculares ou esclerose hipocampal), que estão presentes na maioria dos pacientes com epilepsia focal. O diagnóstico de uma causa estrutural subjacente tem implicações terapêuticas as quais podem embasar a indicação de tratamento cirúrgico da epilepsia, e prognósticas, definindo mais precocemente uma refratariedade ao tratamento medicamentoso. Cerca de 75% dos pacientes avaliados em centros terciários, especializados em epilepsias refratárias, apresentam anormalidades à RM do encéfalo. Metade dos pacientes epiléticos, na população geral, apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem. Contudo, numa série de 341 casos com epilepsia focal e TC de crânio normal, somente 26% dos pacientes não apresentaram alterações à RM do encéfalo. Portanto, os exames de imagem, de preferência RM do encéfalo, desempenham papel fundamental na avaliação de pacientes com epilepsia.

Em casos de pacientes refratários a tratamentos medicamentosos (persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas), os seguintes procedimentos são auxiliares na investigação e condução dos casos:

- RM do encéfalo obrigatória para pacientes com epilepsias focais refratárias, para os quais a presença de uma lesão cerebral é forte preditor de refratariedade a tratamento medicamentoso em monoterapia;¹⁸
- diário de registro de crises, importante para a determinação de refratariedade;
- relatório médico, com descrição dos medicamentos e doses máximas previamente empregadas no tratamento;
- teste psicométrico para casos de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de medicamentos convencionais.

Tratamento de pacientes epilepsia

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos. O tratamento farmacológico ideal para epilepsia deve englobar: medicamento seguro, ter biodisponibilidade satisfatória, absorção enteral lenta ou existência de formulação de liberação prolongada, meia vida longa para facilitar a adesão à terapêutica, cinética linear, pequena ligação a proteínas plasmáticas, ausência de indução e de inibição enzimáticas, ausência de metabólitos ativos e/ou tóxicos e excreção renal como fármaco inalterado.

Até o momento, foram publicados quatro guias oficiais de recomendações (guidelines), baseados em evidências, para o tratamento da epilepsia. Várias discrepâncias significativas entre eles foram constatadas. Por exemplo, a Academia Americana de Neurologia (AAN) recomenda tanto fármacos estabelecidos (carbamazepina, fenitoína, ácido valproico) como novos anticonvulsivantes (lamotrigina, topiramato) para o tratamento de crises focais com ou sem generalizações secundárias, enquanto o guia NICE (National Institute for Clinical Excellence)²⁰, do Reino Unido, propõe que novos fármacos sejam usados neste tipo de crise somente quando o paciente não responder adequadamente aos já estabelecidos²⁰. O guia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) apresenta recomendações intermediárias, selecionando dois fármacos da antiga geração e dois novos como monoterapia de primeira linha. Entretanto, a revisão sistemática da ILAE concluiu que a melhor evidência disponível não foi suficiente para ser utilizada em recomendações para diagnóstico, monitorização e tratamento de pacientes com epilepsia¹. As recomendações da ILAE, baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de fármacos anticonvulsivantes são as seguintes:

- a - adultos com epilepsia focal - carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- b - crianças com epilepsia focal - carbamazepina;
- c - idosos com epilepsia focal - lamotrigina e gabapentina;
- d - adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e epilepsia mioclônica juvenil - nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

crises em 10%-15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo do segundo fármaco (MARSON, 1999)²².

Qualidade de vida dos pacientes com Epilepsia Refratária

Os pacientes com Epilepsia Refratária têm qualidade de vida deteriorada pelo estigma da doença e segregação a que se submetem e são sujeitos a elevada prevalência de casos de depressão¹⁹. Entretanto, a perspectiva da terapia cirúrgica pode desencadear sintomas de depressão relacionados à incerteza do sucesso do tratamento, à “mutilação” cerebral e suas sequelas, à dúvida de viver sem convulsões e ter um período de educação e ajustamento psicossocial, com possibilidade de perda da superproteção familiar. Em estudos, pacientes com epilepsia refratária à terapêutica medicamentosa com perspectiva de tratamento cirúrgico apresentam qualidade de vida deteriorada. Sintomas de depressão são mais acentuados nos pacientes hospitalizados. A qualidade de vida dos pacientes com epilepsia refratária é pior naqueles com sintomas de depressão, mostrando a elevada associação entre as comorbidades nesses pacientes²¹.

Tratamento Cirúrgico para Epilepsia Refratária

Os pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso são candidatos à terapêutica cirúrgica que, nos últimos anos, tornou-se opção importante para o controle desejável das crises devido à obtenção de resultados satisfatórios e à perspectiva de realidade em nosso meio¹. Nessas cirurgias são feitas a remoção do foco cortical epileptiforme, interrompendo a propagação desse foco. Na indicação de uma cirurgia é preciso que se faça uma investigação muito cuidadosa para que o paciente evolua sem novas crises, sem déficits neurológicos e que melhore sua qualidade de vida. E a mesma não é um tratamento indicado para todos os portadores de epilepsia ou para aqueles com bom controle de crises através de medicação².

Existem diferentes tipos de cirurgias que podem ser feitas. Pode-se dividir esse tipo de cirurgia em dois grupos, os que há remoção da área cerebral que está produzindo as crises e aquelas em que há interrupção do caminho do nervo, ao longo do qual os impulsos que originam as crises se espalham.

Para se determinar qual o tratamento cirúrgico adequado para os pacientes com epilepsia de difícil controle, é necessário que se avalie o tipo de crise e o achado em exames neurofisiológicos, de neuroimagens e de testes neuropsicológicos²³.

Algumas síndromes epilépticas ocorrem na infância, tais como as crises neonatais, espasmos infantis, a síndrome de Lennox - Gastaud, SturgeWeber, pequeno mal e outras. Os substratos patológicos dessas crises são muito diferentes daqueles que causam crises no adulto. Assim, acre-

dita-se que devemos seguir um protocolo cirúrgico específico para crianças com epilepsia de difícil controle²⁴.

Existem vários procedimentos cirúrgicos para o tratamento da epilepsia de difícil controle, entretanto, acredita-se que a confirmação da localização exata da área desencadeante evita lesões de áreas adjacentes, pois o objetivo dessas cirurgias é reduzir ao máximo a frequência das crises sem deixar déficits neurológicos nos pacientes. O acompanhamento ambulatorial pós-operatório deve ser realizado pela mesma equipe médica, que apoiará o paciente para a nova fase de sua vida, sem crises epilépticas na maioria das vezes, surgindo uma melhor qualidade de vida.

4. CONCLUSÃO

A Epilepsia Refratária é uma doença que acomete o sistema nervoso central, e causa uma seqüência ininterrupta de distúrbios e sintomas convulsivos. Esta doença acaba interferindo no trabalho e na educação das pessoas, que está associada à consequência de tristeza e a um quadro psicológico de irritabilidade e até depressão. O tratamento farmacológico é a maneira mais utilizada para prevenir as crises convulsivas e suas consequências para a saúde do indivíduo, deve-se procurar minimizar essas reações, procurando, assim, obter uma boa adesão ao tratamento. Porém, a refratariedade ao medicamento traz insegurança para os pacientes e aumenta a chance desses terem lesões uma vez que as crises não estão controladas. Dessa maneira, é necessário que haja uma avaliação cirúrgica para que a qualidade de vida desses pacientes apresente melhora após monoterapia ou associação de medicamentos com resposta insatisfatória.

REFERÊNCIAS

- [1] Gastaut H. Letter: Epileptic seizures. *Dev Med Child Neurol*, 15(5):688-689, 1973. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-120.
- [2] Pedley TA, Bazil CW, Morrell MJ. *Epilepsia*. In: M.D., Lewis P. Rowland. Merritt. *Tratado de Neurologia*. 10. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 140, p.705-722.
- [3] Garzon E. Epilepsia refratária: conceito e contribuição das novas drogas antiepilépticas e de outras modalidades terapêuticas. *Revista Neurociências*, v.10, n. 2, p. 66-82, 2002.
- [4] Cockerell OC, Shorvon SD. *Epilepsia – Conceitos Atuais*. Current Medical Literature, 94p, 1997.
- [5] Commission On Classification And Terminology Of The International League Against Epilepsy (ILAE): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22(4):489-501, 1989.
- [6] McNamara RK, Skelton RW. The neuropharmacological and

- neurochemical basis of place learning in the Morris Water Maze. *Brain Res Rev*,18:33-49, 1994. SANDER, J. W.; HART, Y. M. *Epilepsia: um guia prático*. Merrit Publishing Internacional, 1999.
- [7] Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalezmartinez J, Alexopoulos AV, *et al*. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9:1791-802.
- [8] French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Currents* 2006;6:177-80.
- [9] Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2004;12(4):501- 39.
- [10] Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Ellis J, Vermeulen J, Vlugt HV. Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment. *Acta Neurol Scand*, 110-291, 2004.
- [11] Wieser HG. Selective Amigdal-Hipocampectomy for Temporal Epilepsy. *Epilepsia*, 29(2): 100-113, 2000.
- [12] Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 1993(2):CD003615.
- [13] Quigg M, Bertran EH, Jackson T. Longitudinal distribution of hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 27(2):101-110, 1997.
- [14] Blümcke I, Beck H, *et al*. "Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy." *Epilepsy Res*, 36(2-3): 205-23, 1999.
- [15] Pitkänen A, Tunanen J, Partanen K, *et al*. Amigdal damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Rev*, 32: 233-253, 1998.
- [16] Löscher W, Fassbender CP, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizures models. *Epilepsy Res*, 8(2): 79-94, 2002.
- [17] Shorvon SD. A history of neuroimaging in epilepsy 1909-2009. *Epilepsia*. 1997;50 Suppl 3:39-49.
- [18] Moreira SRG. Epilepsia: concepção histórica, aspectos conceituais, diagnóstico e tratamento. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. Barbacena, vol. 2, n. 3, p.1-12. Novembro. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br>> Acesso em: 05 de outubro de 2015.
- [19] Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 492, de 23 de setembro de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para epilepsia refratária. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 23 set. 2010ª.
- [20] Morrel F, Whisler WW, Bleck T. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg*. 2006;70:231-239
- [21] National Institute for Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London: NICE; 2004 [citado 11 Abr 2009]. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29532/29532.pdf>> Acesso em: 26 de outubro de 2015.
- [22] Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999; (1):CD001415. doi: 10.1002/14651858.CD001415.
- [23] Neto AR, *et al*. Tratamento Cirúrgico das Epilepsias. *Neurociências revista Neurociências*, p. 118.
- [24] Shields WD, Peacock WJ, Roper SN. Surgery for epilepsy: Special pediatric considerations. *Neurosurgery Clinics of North America*. In: Silbergeld DL, Ojemanjn G (Eds.), Philadelphia, W.A. Company, 2004, pag. 301-10.