



purplebook

2ª edição

Guia prático para o tratamento de epilepsias

Recomendações para tratamento de
crises e síndromes epilépticas de um
grupo de especialistas brasileiros

Organizadores

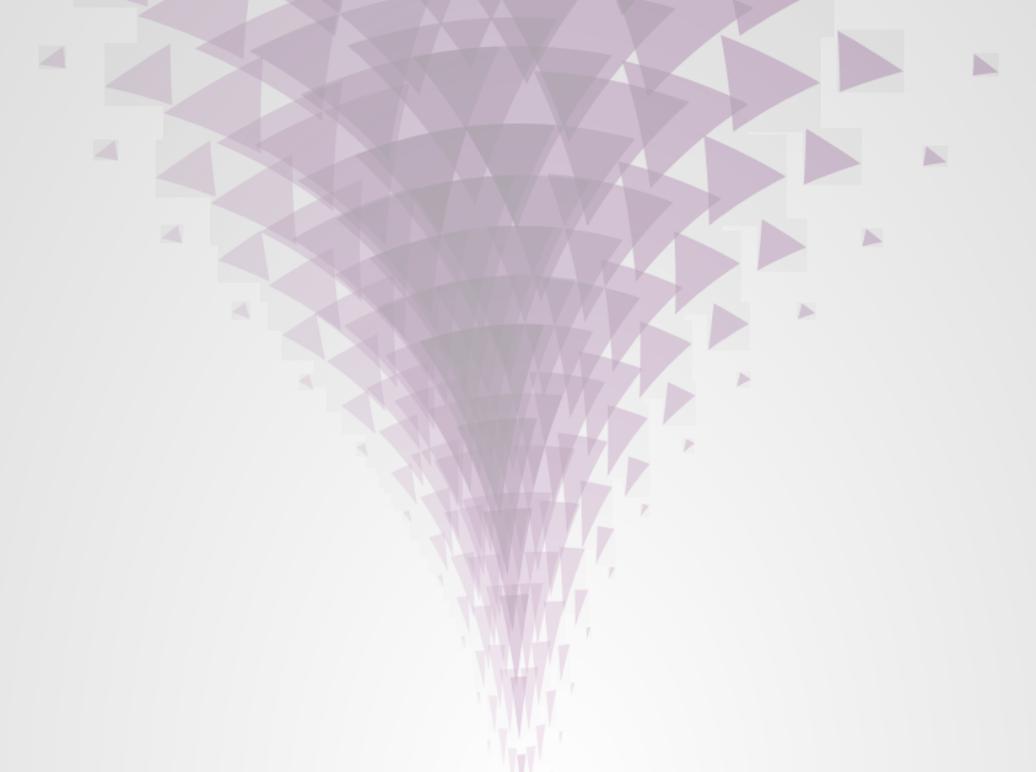
Elza Márcia Targas Yacubian

Maria Luiza Manreza

Vera Cristina Terra



LBE
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA



purplebook
2ª edição

Guia prático para o
tratamento de epilepsias

Organizadores

Elza Márcia Targas Yacubian

Maria Luiza Manreza

Vera Cristina Terra



LBE
LIGA BRASILEIRA DE EPILEPSIA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Purple book : guia prático para o tratamento de epilepsias : recomendações para tratamento de crises e síndromes epiléticas de um grupo de especialistas brasileiros / organizadores Elza Márcia Targas Yacubian, Maria Luiza Manreza, Vera Cristina Terra. -- 2. ed. -- São Paulo : Planmark, 2020.

Bibliografia

ISBN 978-85-9525-037-6

1. Casos clínicos 2. Epilepsia 3. Epilepsia - Diagnóstico 4. Epilepsia - Tratamento 5. Neurologia
I. Yacubian, Elza Márcia Targas. II. Manreza, Maria Luiza. III. Terra, Vera Cristina.

20-32757

CDD-616.85306

NLM-WL 385

Índice para catálogo sistemático:

1. Epilepsias : Tratamentos : Medicina 616.85306

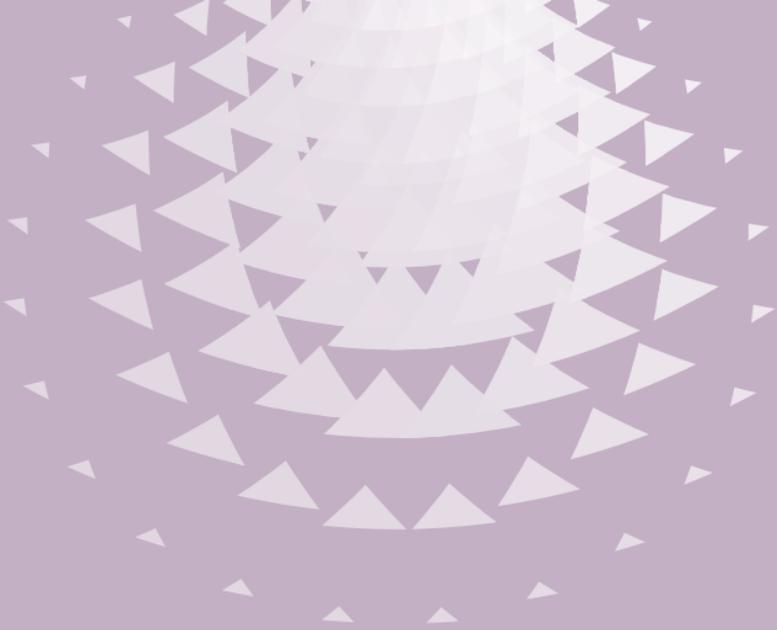
Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Purple Book

Material destinado exclusivamente à classe médica.



© 2020 Planmark Editora EIRELI. www.grupoplanmark.com.br
Rua Dona Brigida, 754 - Vila Mariana - São Paulo - SP - CEP 04111-081
Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: administrativo@grupoplanmark.com.br
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Liga Brasileira de Epilepsia, ficando os infratores sujeitos às penas da lei. O conteúdo desta publicação é de exclusiva responsabilidade de seus autores e coautores e não reflete a opinião da UCB ou da Planmark Editora EIRELI. 8743 - mai20



purplebook
2ª edição

Guia prático para o
tratamento de epilepsias

Recomendações para tratamento de crises e síndromes
epilépticas de um grupo de especialistas brasileiros

2 0 2 0

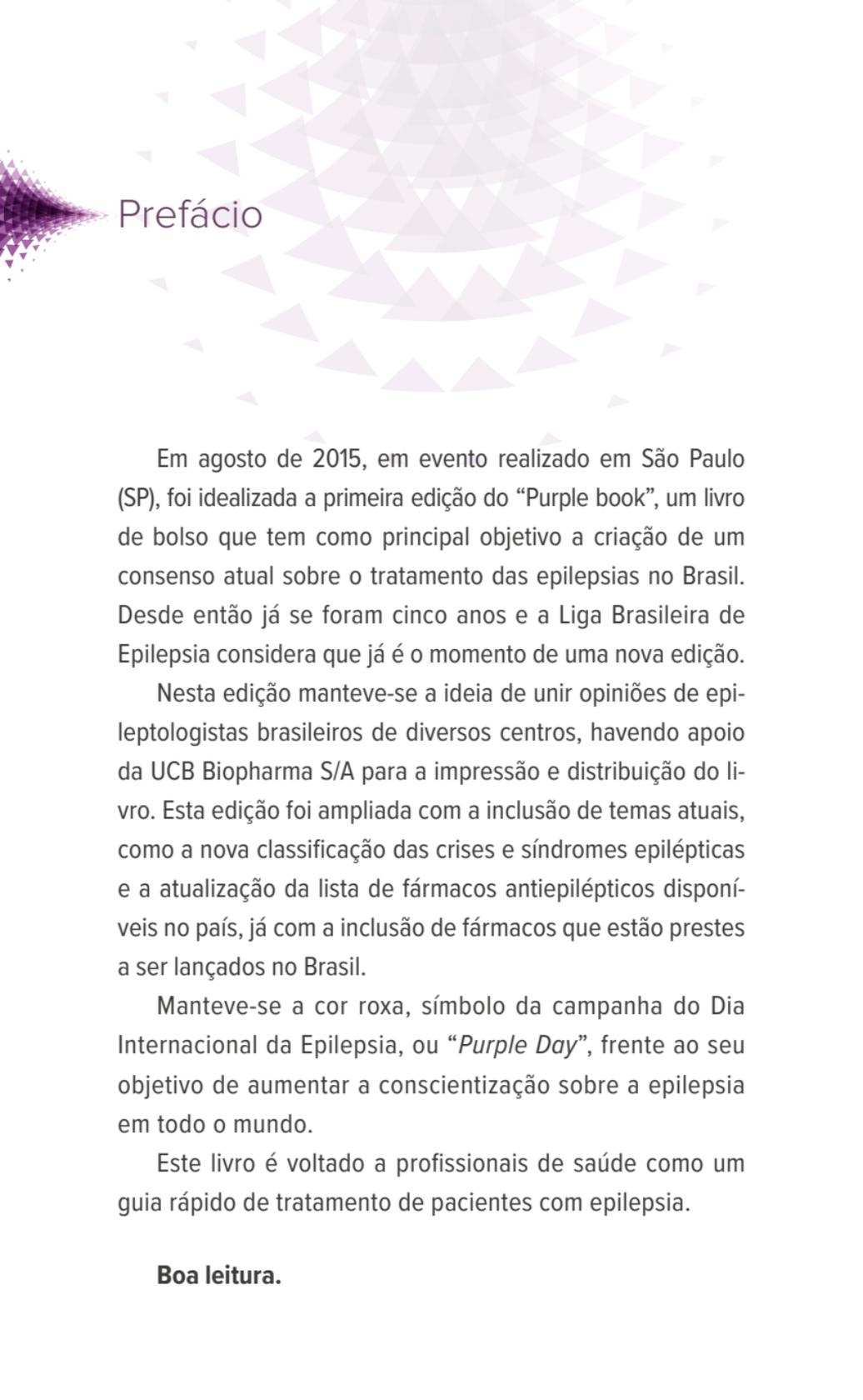
Organizadores

Elza Márcia Targas Yacubian

Maria Luiza Manreza

Vera Cristina Terra

 editora
planmark



Prefácio

Em agosto de 2015, em evento realizado em São Paulo (SP), foi idealizada a primeira edição do “Purple book”, um livro de bolso que tem como principal objetivo a criação de um consenso atual sobre o tratamento das epilepsias no Brasil. Desde então já se foram cinco anos e a Liga Brasileira de Epilepsia considera que já é o momento de uma nova edição.

Nesta edição manteve-se a ideia de unir opiniões de epileptologistas brasileiros de diversos centros, havendo apoio da UCB Biopharma S/A para a impressão e distribuição do livro. Esta edição foi ampliada com a inclusão de temas atuais, como a nova classificação das crises e síndromes epiléticas e a atualização da lista de fármacos antiepiléticos disponíveis no país, já com a inclusão de fármacos que estão prestes a ser lançados no Brasil.

Manteve-se a cor roxa, símbolo da campanha do Dia Internacional da Epilepsia, ou “*Purple Day*”, frente ao seu objetivo de aumentar a conscientização sobre a epilepsia em todo o mundo.

Este livro é voltado a profissionais de saúde como um guia rápido de tratamento de pacientes com epilepsia.

Boa leitura.

Dra. Adélia Maria de Miranda Henriques-Souza

CRM-PE 9.672

Departamento de Neurologia Infantil do Hospital da Restauração
e do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
(IMIP) – Recife, PE

Dra. Andréa Julião de Oliveira

CRM-MG 32.374

Hospital Felício Rocho – Belo Horizonte, MG

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

CRM-SP 24.764

Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp) – Campinas, SP

Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado

CRM-PR 5.101

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) –
Curitiba, PR

Profa. Dra. Elza Márcia Targas Yacubian

CRM-SP 27.653

Disciplina de Neurologia Clínica, Escola Paulista de Medicina da
Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp) – São Paulo, SP

Prof. Dr. Fernando Cendes

CRM-SP 54.896

Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp) – Campinas, SP

Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa

CRM-RS 5.407

Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (RS) e Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Porto Alegre, RS

Dr. Lécio Figueira Pinto

CRM-SP 110.924

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – São Paulo, SP

Dra. Letícia Pereira de Brito Sampaio

CRM-SP 77.957

Médica Assistente da Disciplina de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - Instituto da Criança; Médica Neurofisiologista Clínica do Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP

Dr. Luciano de Paola

CRM-PR 9.916

Médico Contratado da Universidade Federal do Paraná (UFPR); Chefe do Serviço de Epilepsia e Eletrencefalografia do Hospital de Clínicas da UFPR e Diretor do Centro de Atendimento de Epilepsias (EPICENTRO), Hospital Nossa Senhora das Graças - Curitiba, PR

Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

CRM-SP 94.965

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP – Botucatu, SP

Dra. Maria Luiza Giraldes de Manreza

CRM-SP 17.097

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) – São Paulo, SP

Dra. Valentina Nicole de Carvalho

CRM-PE 10.354

Mestre em Neurologia pelo Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Doutora em Ciências Biológicas pela UFPE - Recife, PE

Dra. Vera Cristina Terra

CRM-PR 30.012

Diretora do Centro de Atendimento de Epilepsias (EPICENTRO), Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba - PR

Dr. Wagner Afonso Teixeira

CRM-DF 10.109

Hospital de Base – Brasília, DF



Abreviações

ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
aEEG	Eletroencefalograma por amplitude
AVC	Acidente vascular cerebral
BDZ	Benzodiazepínicos
BRV	Brivaracetam
CBD	Canabidiol
CBZ	Carbamazepina
CLB	Clobazam
CNEPs	Crises não epiléticas psicogênicas
CPK	Creatina fosfoquinase
CZP	Clonazepam
DBS	Estimulação cerebral profunda
DC	Dieta cetogênica
DDT	Dose diária total
DIU	Dispositivo intrauterino
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DRESS	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
DVPA	Divalproato de sódio
DZP	Diazepam
ECoG	Eletrocorticografia
EEG	Eletroencefalograma

EH	Esclerose hipocampal
ELT	Epilepsia de lobo temporal
ELTm	Epilepsia de lobo temporal mesial
EME	Estado de mal epilético
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
ESM	Etossuximida
EURAP	<i>European Registry of Antiepileptic Drugs</i>
FAEs	Fármacos antiepiléticos
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
fRM	Ressonância magnética funcional
GBP	Gabapentina
GLUT-1	Transportador de glicose do tipo 1
HD	Hemodiálise
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LCM	Lacosamida
LCR	Liquor
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigina
MDL	Midazolam
MT	Monitorização terapêutica
NREM	Não REM
NZP	Nitrazepam
OXC	Oxcarbazepina
PB	Fenobarbital
PET scan	Tomografia por emissão de pósitrons

PER	Perampanel
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PRM	Primidona
REM	Movimentos rápidos oculares
RM	Ressonância magnética
RNS	Sistema de estimulação neuroresponsiva
RUF	Rufinamida
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i>
TC	Tomografia
TCG	Tônico-clônica generalizada
TDAAH	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
TGB	Tiagabina
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TPM	Topiramato
UI	Unidades internacionais
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEEG	Videoeletroencefalograma
VGB	Vigabatrina
VNS	Estimulador do nervo vago
VPA	Valproato de sódio

1. CONCEITOS RECENTES SOBRE EPILEPSIAS E CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES E SÍNDROMES EPILÉPTICAS	16
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO DAS EPILEPSIAS	16
1.2 CONCEITOS EM EPILEPSIA	21
1.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS EPILEPSIAS	27
1.4 NEUROMODULAÇÃO	30
1.5 DIETA CETOGÊNICA	33
2. TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS DE INÍCIO RECENTE	36
2.1 PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA	36
2.2 CRISES NEONATAIS	40
2.3 CRISES FOCAIS	44
3. SÍNDROMES EPILÉPTICAS	46
3.1 SÍNDROME DE WEST	46
3.2 EPILEPSIA AUTOLIMITADA DA INFÂNCIA COM DESCARGAS CENTROTEMPORAIS (EPILEPSIA ROLÂNDICA)	52
3.3 EPILEPSIAS GENERALIZADAS GENETICAMENTE DETERMINADAS	55
3.3.1 Epilepsias com crises de ausência	56
3.3.2 Epilepsia mioclônica juvenil	60
3.3.3 Epilepsia com crises tônico-clônicas apenas	63

3.4 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT	66
3.5 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL	71

4. SITUAÇÕES ESPECIAIS 74

4.1 CRISES FEBRIS	74
-------------------------	----

4.2 EPILEPSIA NA MULHER EM IDADE FÉRTIL E GESTAÇÃO	77
---	----

4.3 EPILEPSIA NO IDOSO	80
------------------------------	----

4.4 INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA	83
--	----

4.4.1 Insuficiência renal e diálise	83
---	----

4.4.2 Insuficiência hepática	88
------------------------------------	----

4.5 NEOPLASIAS	90
----------------------	----

4.6 COMORBIDADES EM EPILEPSIA	91
-------------------------------------	----

4.6.1 Comorbidades psiquiátricas em epilepsia	91
---	----

4.6.2 Outras comorbidades	92
---------------------------------	----

4.7 CRISES AGUDAS NA UTI E ESTADO DE MAL EPILÉPTICO	93
--	----

4.8 MORTE SÚBITA EM EPILEPSIA (SUDEP)	102
---	-----

5. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS 104

Brivaracetam (BRV)	104
--------------------------	-----

Canabidiol (CBD)	106
------------------------	-----

Carbamazepina (CBZ)	108
---------------------------	-----

Clobazam (CLB)	110
----------------------	-----

Clonazepam (CZP)	111
------------------------	-----

Diazepam (DZP)	112
----------------------	-----

Etossuximida (ESM)	113
Fenitoína (PHT)	114
Fenobarbital (PB)	116
Gabapentina (GBP)	118
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)	120
Lamotrigina (LTG)	121
Lacosamida (LCM)	123
Levetiracetam (LEV)	125
Midazolam (MDL)	127
Nitrazepam (NZP)	128
Oxcarbazepina (OXC).....	129
Perampanel (PER)	131
Prednisolona	133
Pregabalina (PGB)	134
Primidona (PRM)	136
Rufinamida (RUF)	138
Topiramato (TPM)	140
Valproato de sódio (VPA), Ácido valproico (VPA) e Divalproato de sódio (DVPA)	142
Vigabatrina (VGB)	144

1. CONCEITOS RECENTES SOBRE EPILEPSIAS E CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES E SÍNDROMES EPILÉPTICAS

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O DIAGNÓSTICO DAS EPILEPSIAS

Introdução

Crisis epiléticas são eventos clínicos que refletem uma disfunção temporária de um conjunto de neurônios em redes limitadas a um hemisfério cerebral (crises focais), ou redes neuronais mais extensas envolvendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas).

As epilepsias apresentam uma grande variedade de etiologias e a investigação das causas subjacentes depende do contexto clínico, sobretudo do tipo de síndrome, idade, tipos de crises, presença ou não de deficiência intelectual, doenças associadas, entre outros fatores. A maior parte das síndromes genéticas e doenças metabólicas pode cursar com crises epiléticas, porém, em geral, estas não são as principais manifestações, e a investigação é guiada por outros sinais e sintomas que estão fora do escopo deste texto.

Investigação

A investigação deve ser individualizada para o contexto clínico. O detalhamento da semiologia da crise é o primeiro passo no processo diagnóstico, tendo grande importância,

já que em aproximadamente 30%-40% dos casos este será o único elemento para o diagnóstico diferencial entre uma crise epiléptica e um evento não epiléptico. É necessário obter uma história clínica detalhada do paciente e de um acompanhante que possa ter presenciado a crise, sendo este um processo que exige tempo, paciência e habilidade. Habitualmente esses pacientes trazem histórias variadas, cursando invariavelmente com alguma manifestação clínica, caracterizada por alteração ou perda da consciência e associada a comportamentos diversos, por vezes bizarros. Não raramente os próprios pacientes terão dificuldade em expressar seus sintomas, em função da óbvia modificação de seu nível de percepção. “Foi mesmo uma crise epiléptica?” Orientar os familiares para filmar crises com a câmera do celular pode ajudar em muitos casos.

Além da semiologia das crises, idade de início e outros fatores associados que serão discutidos no contexto de cada tipo de crise ou síndrome específica nos próximos capítulos, destacaremos aqui, dois exames fundamentais para o diagnóstico das epilepsias: o EEG e a neuroimagem, sobretudo a RM.

Eletroencefalograma: A importância do EEG no diagnóstico das epilepsias está no fato de poder oferecer alterações epileptiformes, causadas por disfunção neuronal durante o período em que o paciente se encontra entre crises ou durante o período ictal (registro de crises). O EEG interictal pode ser útil no diagnóstico das epilepsias; entretanto, mesmo quando há o registro de atividade epileptiforme inequívoca, o achado não é suficiente para estabelecer, sem correlação com o quadro clínico, o diagnóstico de epilepsia. Da mesma forma, um traçado eletroencefalográfico normal não afasta o diagnóstico de epilepsia. A alteração

epileptiforme pode ser localizada (ou focal) ou generalizada. As anormalidades no EEG ajudam a definir a classificação de crises e síndromes epiléticas.

Ressonância magnética de encéfalo: Todos os pacientes com epilepsia devem realizar um exame de RM, exceto aqueles com formas típicas de epilepsia genética generalizada (p. ex. EMJ, epilepsia ausência da infância) ou epilepsias focais autolimitadas (p. ex. epilepsia rolândica) com clínica e EEG característicos, e resposta adequada aos FAEs. A prioridade deve ser dada a pacientes com alterações focais no exame neurológico. Exames de urgência (TC ou RM de crânio) devem ser realizados em pacientes que apresentam as primeiras crises associadas a ocorrência de déficits neurológicos focais, febre, cefaleia persistente, alterações cognitivas e história recente de trauma craniano. Crises focais com início após os 40 anos de idade devem ser consideradas possível indicação para um exame de emergência. A RM ajuda a definir o substrato patológico na maioria dos pacientes com epilepsias estruturais. A RM ideal, sobretudo em pacientes com epilepsias focais farmacorresistentes, deve incluir uma aquisição volumétrica (3D) com cortes finos (1 mm), de modo a permitir a reconstrução de imagens em qualquer plano, além de cortes coronais finos, ponderados em T1 e FLAIR, perpendiculares ao longo do eixo do hipocampo.

Principais diagnósticos diferenciais em epilepsia

- a)** Síncope, em especial a síncope convulsiva
- b)** Episódios isquêmicos transitórios
- c)** Distúrbios do movimento (discinesias paroxísticas, tiques, coreia etc.)
- d)** Amnésia global transitória
- e)** Vertigem

- f) Migrânea (enxaqueca)
- g) Alterações psiquiátricas (crises de pânico, alucinações)
- h) Distúrbios do sono (narcolepsia, terror noturno etc.)
- i) Crises não epiléticas psicogênicas
- j) Quadros confusionais agudos

Prognóstico

O prognóstico depende, sobretudo, da etiologia e do diagnóstico sindrômico. Um dos principais fatores preditores de prognóstico nas epilepsias é a resposta quanto ao controle das crises com o uso da primeira medicação antiepilética. Cerca de 60% dos pacientes ficam livres de crise após um ou dois esquemas de FAEs, e menos de 10% responderão a tentativas subsequentes.

Existem quatro cenários em relação à probabilidade de controle das crises:

- 1) Aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia apresentam uma condição que remite em tempo relativamente curto, sobretudo algumas formas de epilepsia na infância;
- 2) Cerca de 30% dos pacientes têm crises facilmente controláveis com FAEs e, com tratamento adequado, permanecem longos anos em remissão;
- 3) Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam um controle razoável de crises, porém, necessitam de doses em geral elevadas de um ou mais FAEs, além de apresentarem tendência a crises recorrentes de tempos em tempos (mesmo com longos períodos em remissão);
- 4) Os outros 20% dos pacientes apresentam crises refratárias aos FAEs e, portanto, são candidatos ao tratamento cirúrgico ou alternativas terapêuticas (DC, neuroestimulação etc.).

Tratamento

A decisão de iniciar um FAE deve ser individualizada, levando-se em conta o risco de recorrência das crises. Estudos apontam que, após uma primeira crise não provocada, este risco varia de 27% a 81%, sendo maior nos primeiros dois anos. Os principais fatores de risco de recorrência são história de insulto neurológico prévio, deficiência intelectual, EEG evidenciando atividade epileptiforme, alteração significativa em exame de neuroimagem e crises durante o sono. A decisão quanto ao início do tratamento deve ser baseada nesses dados, características e preferências individuais. A escolha do FAE deve ser feita conforme o tipo de crise, comorbidades e disponibilidade das medicações.

Bibliografia recomendada

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158-74.
- Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:1255-6.
- Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
- Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies-report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010;51:655-70.

1.2 CONCEITOS EM EPILEPSIA

Crise epiléptica

É a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas decorrente da atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona. A figura 1 mostra a classificação das crises epilépticas.

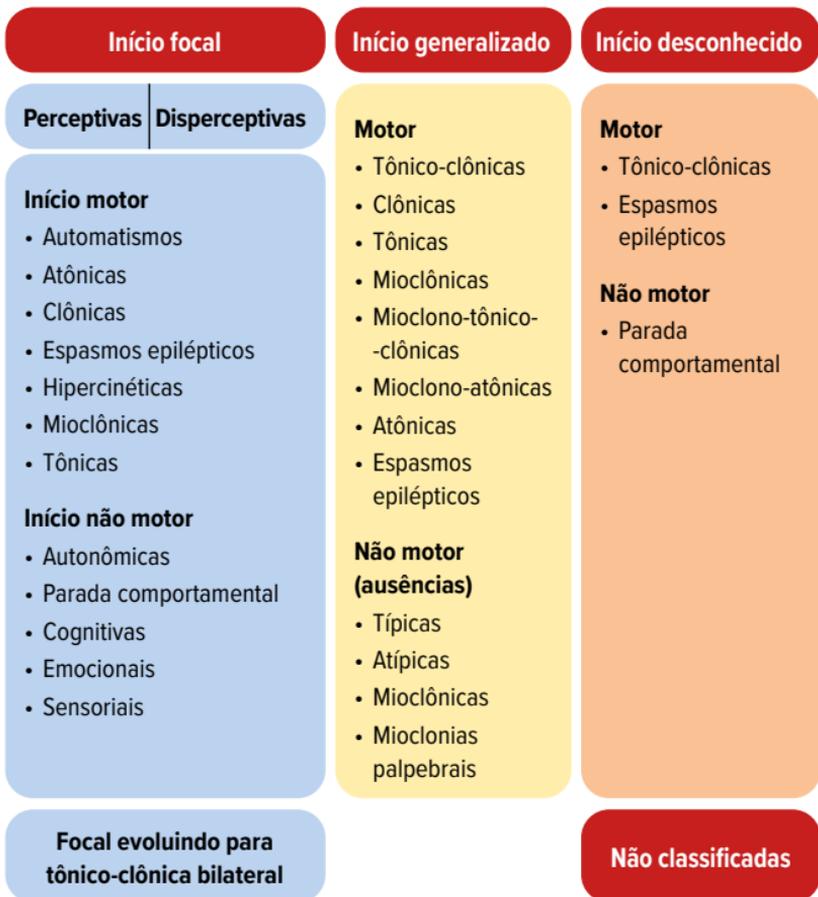


Figura 1. Classificação das crises epilépticas: esquema expandido.

Crise não provocada ou **espontânea** é uma crise epilética que ocorre na ausência de uma condição clínica desencadeadora.

Crises sintomáticas agudas são eventos que ocorrem em íntima relação temporal com uma agressão aguda ao SNC que pode ser metabólica, tóxica, tumoral, infecciosa ou inflamatória. A origem do insulto pode ser neurológica ou sistêmica. O intervalo entre o insulto e a crise epilética varia de acordo com a condição clínica subjacente. As crises sintomáticas agudas cessam assim que o insulto desencadeante é controlado e em geral não devem ser tratadas cronicamente.

Aura termo leigo sinônimo de crise focal perceptiva que pode ocorrer de forma isolada ou preceder uma crise epilética observável.

Crise reflexa é um tipo específico de crise epilética desencadeada por estímulos sensoriais ou cognitivos (p. ex. estimulação fótica, estímulos sonoros etc.).

Convulsão termo leigo utilizado para descrever crises epiléticas com manifestações motoras tônicas, clônicas ou tônico-clônicas uni ou bilaterais.

Epilepsia

É uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições:

- 1) Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em um intervalo maior do que 24 horas;
- 2) Uma crise epilética não provocada (ou reflexa) com risco de recorrência estimado em pelo menos 60% em 10 anos, como por exemplo crise em sono, EEG com atividade epileptiforme, evidência clínica ou por neuroimagem de lesão cerebral;
- 3) Diagnóstico de uma síndrome epilética.

A epilepsia pode ainda ser caracterizada como:

- **Epilepsia resolvida**, a epilepsia é considerada como resolvida em indivíduos que tinham uma síndrome epiléptica idade-dependente, mas que agora estão além da idade aplicável ou que permaneceram livres de crises nos últimos dez anos, sem FAEs nos últimos cinco anos.
- **Epilepsia refratária ou farmacorresistente** é quando há incapacidade de ficar livre de crises de modo sustentado após duas tentativas de tratamento com FAEs apropriadamente escolhidos, usados de modo adequado e tolerados, seja em monoterapia ou em combinação.
- **Encefalopatia epiléptica**, condição na qual a atividade epiléptica e/ou as crises por si contribuem para comprometimentos cognitivo e comportamental, além daqueles que seriam esperados pela patologia isolada.

Síndrome epiléptica

É um conjunto de características clínicas, eletroencefalográficas, de neuroimagem, genéticas etc. Frequentemente tem características em comum: idade, desencadeadores de crises, variação circadiana e prognóstico (Quadro 1). Pode ocorrer associação com outras comorbidades, como disfunção intelectual e psiquiátrica.

Quadro 1. Principais síndromes epilépticas de acordo com a idade

Período neonatal

- Epilepsia familiar neonatal benigna
- Encefalopatia mioclônica precoce
- Síndrome de Ohtahara

Lactância

- Epilepsia do lactente com crises focais migratórias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclônica do lactente
- Epilepsia familiar benigna do lactente
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatia mioclônica em distúrbios não progressivos

Infância

- Crises febris *plus* (pode iniciar no lactente)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia com crises mioclono-atônicas (previamente astáticas)
- Epilepsia autolimitada da infância com descargas centrotemporais
- Epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal
- Epilepsia occipital da infância de início tardio (tipo Gastaut)
- Epilepsia com ausências mioclônicas
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Encefalopatia epiléptica com ponta-onda contínua durante o sono ou *Status Epilepticus* elétrico durante o sono de ondas lentas
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia ausência da infância

Adolescência – Adulto

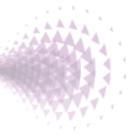
- Epilepsia ausência juvenil
- Epilepsia mioclônica juvenil
- Epilepsia com crises generalizadas tônico-clônicas apenas
- Epilepsias mioclônicas progressivas
- Epilepsia autossômica dominante com características auditivas
- Outras epilepsias familiares do lobo temporal

Relação menos específica com a idade

- Epilepsia familiar focal com focos variáveis (da infância à vida adulta)
- Epilepsias reflexas

Outras epilepsias

- Epilepsias reconhecidas que não constituem síndromes eletroclínicas
- Epilepsia temporal mesial com EH
- Síndrome de Rasmussen
- Crises gelásticas com hamartoma hipotalâmico
- Hemiconvulsão-hemiplegia-epilepsia
- Epilepsias que não se enquadram em nenhuma destas categorias diagnósticas podem ser diferenciadas pela presença ou ausência de uma condição estrutural ou metabólica (causa presumida) e no modo de início de crise (generalizada vs. focal)



Continuação do quadro 1

Causas estruturais/metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> - Malformações do desenvolvimento cortical (hemimegalencefalia, heterotopia etc.) - Síndromes neurocutâneas (complexo esclerose tuberosa, Sturge-Weber etc.) - Tumores - Infecções - Traumatismos cranioencefálicos - Malformações arteriovenosas - Insultos perinatais - Acidentes vasculares cerebrais
Epilepsias de causa desconhecida
Condições com crises epilépticas que tradicionalmente não são diagnosticadas como uma forma de epilepsia <i>per si</i>
Crises benignas neonatais
Crises febris

A classificação das epilepsias e síndromes epilépticas encontra-se na figura 2.



Figura 2. Classificação das epilepsias e síndromes epilépticas.

Epilepsia resolvida ocorre em indivíduos que tinham uma síndrome epiléptica idade-dependente, mas que agora estão além da idade aplicável ou que permaneceram livres de crises nos últimos dez anos, sem FAEs nos últimos cinco anos.

Encefalopatia epiléptica é uma condição na qual a atividade epiléptica e/ou as crises por si contribuem para comprometimentos cognitivo e comportamental, além daqueles que seriam esperados pela patologia isolada.

Epilepsia refratária ou farmacorresistente é aquela em que há incapacidade de ficar livre de crises de modo sustentado após duas tentativas de tratamento com FAEs apropriadamente escolhidos, usados de modo adequado e tolerados, seja em monoterapia ou em combinação.

Bibliografia recomendada

- International League Against Epilepsy. Guidelines. Disponível em: <<https://www.ilae.org/guidelines>>.
- Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-5.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

1.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS EPILEPSIAS

A cirurgia de epilepsia é um tratamento consagrado na prática clínica, sendo indicada em pacientes com epilepsia farmacorresistente. Para tanto, é essencial a adequada localização da zona epileptogênica e avaliação da sua funcionalidade e consequente predição de possíveis riscos de sequelas neurocirúrgicas. A decisão sobre a cirurgia deve, portanto, levar em conta o prognóstico no que diz respeito ao controle das crises e o risco de ocorrência de déficits neurológicos permanentes.

Na investigação pré-cirúrgica são essenciais os seguintes exames de investigação (Figura 3):

- 1) Monitorização prolongada por vídeo-EEG: é mandatória, tem como objetivo o registro das crises epilépticas usuais.
- 2) RM de encéfalo de ótima resolução (idealmente em aparelho de 3 tesla).
- 3) Avaliação neuropsicológica: fornece dados referentes ao funcionamento basal do paciente antes da cirurgia; contribui para a localização e lateralização da região de déficit funcional; permite predizer o risco de sequelas neurológicas e a comparação após a cirurgia, avaliando o seu impacto sobre o paciente.

Após a realização e análise multidisciplinar destes exames, pode ser considerada a realização dos seguintes exames:

- 1) TC por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (PET scan).

- 2) TC por emissão de fóton único com etilcisteína ou HMPAO (SPECT ictal/interictal).
- 3) Técnicas especiais de RM: espectroscopia, fRM, tractografia.
- 4) Avaliação psiquiátrica.
- 5) Teste de Wada; geralmente utilizado para avaliação da memória e lateralização da linguagem (aqui pode ser substituído pela fRM de linguagem).
- 6) ECoG: considerado o teste *gold standard* para localização funcional. Pode ser realizada durante a cirurgia (intraoperatória) ou extraoperatória (implante de eletrodos intracranianos).

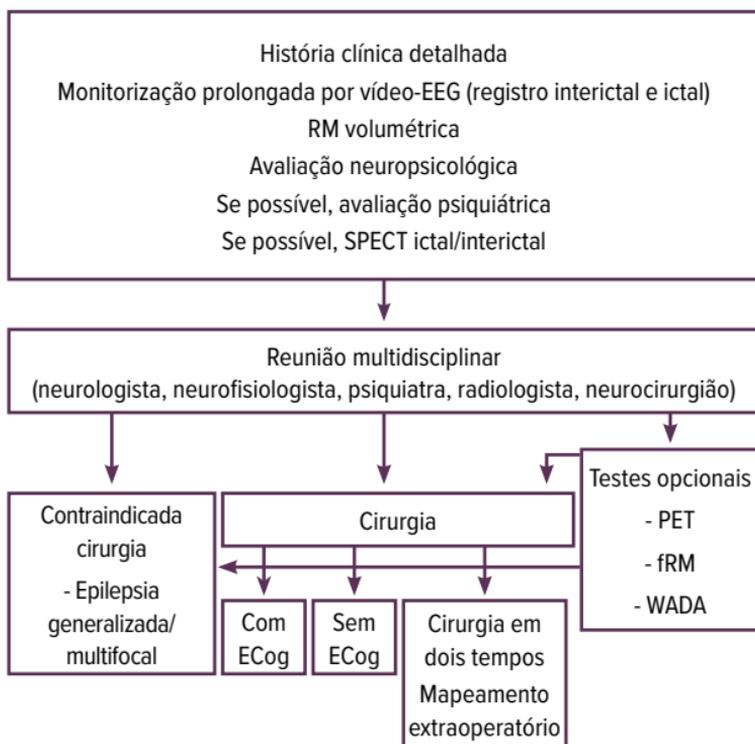


Figura 3. Sequência sugerida na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia farmacorresistente (adaptado ILAE).

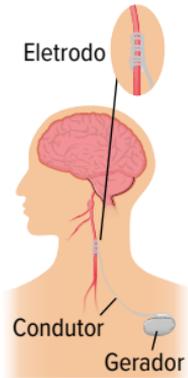
Bibliografia recomendada

- Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55(4):507-18.
- Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, et al.; Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery, Commission for Paediatrics, and the Diagnostic Commission of the International League Against Epilepsy. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*. 2014;55(4):507-18.
- Knowlton RC, Elgavish RA, Limdi N, et al. Functional imaging: I. Relative predictive value of intracranial electroencephalography. *Ann Neurol*. 2008;64:25-34.
- Salamon N, Kung J, Shaw SJ, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;71:1594-601.
- Sammaritano M, Lotbinière A, Andermann F, et al. False lateralization by surface EEG of seizure onset in patients with temporal lobe epilepsy and gross focal cerebral lesions. *Ann Neurol*. 1987;21:361-9.
- Wyllie E, Naugle R, Chelune G, et al. Intracarotid amobarbital procedure: II. Lateralizing value in evaluation for temporal lobectomy. *Epilepsia*. 1991;32:865-9.

1.4 NEUROMODULAÇÃO

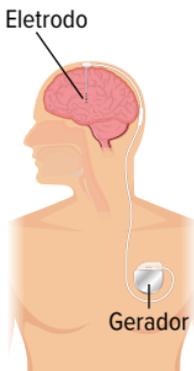
A maior parte das pessoas com epilepsia terá a possibilidade de manter crises em remissão prolongada ou completamente controladas em uso de FAEs bem selecionados e em doses adequadas. Cerca de 1/3 dos pacientes, entretanto, terão crises epiléticas clinicamente refratárias. Parte destes serão candidatos ao tratamento cirúrgico ressectivo, após a perfeita definição da zona epileptogênica e aferição da relação risco-benefício do procedimento. Contudo, uma parcela dos pacientes não apresentará critérios para esta indicação ou, eventualmente, não deseje a realização de procedimentos ressectivos. Métodos de neuromodulação aparecem como opção neste cenário. Esta modalidade terapêutica inclui estimulação elétrica ou magnética com potencial para induzir modificações de curto e longo prazo em circuitarias cerebrais específicas. VNS, DBS e RNS constituem as técnicas de neuromodulação mais utilizadas. VNS, técnica mais comumente utilizada, consiste em um dispositivo que estimula de forma crônica e intermitente o nervo vago esquerdo (preferencialmente), produzindo uma expectativa de redução de pelo menos 50% das crises epiléticas em 50% dos pacientes implantados, após um ano de estimulação. A taxa de complicações associadas ao procedimento é baixa (menos de 2%) e os efeitos adversos mais comuns são relacionados a tosse e rouquidão, particularmente durante a fase de estimulação. DBS utiliza eletrodos implantados na profundidade, tendo como alvos o núcleo anterior ou medial do tálamo, entre outros, produzindo índices estimados de redução de crises de 40% e 60%, no primeiro e quinto ano de estimulação, respectivamente.

Nos anos de 2013 e 2016 uma comissão de especialistas brasileiros produziu diretrizes para as indicações de implantes de VNS e DBS, sendo definidos como potenciais candidatos os pacientes em concordância com os seguintes critérios:



VNS:

- 1) Pessoas com epilepsia clinicamente refratária, conforme o critério classicamente aceito de falta de eficácia a pelo menos dois FAEs adequadamente selecionados e utilizados;
- 2) Avaliação em centros terciários de epilepsia, com exclusão da opção por cirurgia ressectiva;
- 3) Recusa, por parte do paciente, da realização de cirurgia ressectiva, após adequada explanação sobre riscos e benefícios deste procedimento e pertinente apresentação dos riscos e benefícios do VNS.



DBS:

- 1) Pacientes ainda com crises refratárias após utilização de VNS por dois anos;
- 2) Registro da falta de eficácia ao VNS confirmada por epileptologista treinado;
- 3) DBS restrito a neurocirurgia com experiência em neurocirurgia funcional, em instituição adaptada a procedimentos neurocirúrgicos de alta complexidade.

Bibliografia recomendada

- Boon P, De Cock E, Mertens A, et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):198-210.
- Kwon CS, Ripa V, Al-Awar O, et al. Epilepsy and neuromodulation-randomized controlled trials. *Brain Sci.* 2018;8(4). pii: E69.
- Markert MS, Fisher RS. Neuromodulation - science and practice in epilepsy: vagus nerve stimulation, thalamic deep brain stimulation, and responsive neurostimulation. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(1):17-29.
- Terra VC, D'Andreia-Meira I, Amorim R, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):1031-4.

1.5 DIETA CETOGÊNICA

Definição

A DC é um tratamento médico indicado para o controle das crises epiléticas. Trata-se de uma dieta rica em gorduras, adequada em proteínas e pobre em carboidratos e que foi desenvolvida para mimetizar no organismo os efeitos bioquímicos do jejum, mantendo um estado de anabolismo. Deve ser realizada com a orientação do neurologista e nutricionista especializados em DC para epilepsia.

A DC requer dedicação, trabalho e organização da vida familiar para o seu sucesso. As dificuldades, os benefícios e os efeitos adversos do tratamento com a DC devem ser avaliados e discutidos pelo médico e familiares no início do tratamento.

Tipos de dieta

A DC clássica, realizada na proporção 3:1 ou 4:1 (relação entre a gordura: carboidrato e proteína somados) é a mais utilizada. Outros tipos de dieta também utilizados são a dieta modificada de Atkins, a DC com triglicérides de cadeia média e a dieta de baixo índice glicêmico. A escolha do tipo de dieta é sempre individual. Elas foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar a palatabilidade, possibilitar a diversificação de alimentos, melhorar a adesão ao tratamento e reduzir os efeitos adversos.

Indicação

A DC está indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia de difícil controle, frequentemente com crises diárias ou semanais, que tenham falhado ao tratamento com dois ou três FAEs, corretamente indicados,

tolerados, utilizados em doses adequadas em monoterapia ou politerapia.

A DC é considerada como primeira linha de tratamento, independentemente da quantidade de crises epiléticas, na síndrome da deficiência do transportador de GLUT-1 e na deficiência do complexo piruvato-desidrogenase. Em ambas, os corpos cetônicos servem como fonte de energia alternativa para o funcionamento cerebral.

Consenso de DC ocorrido em 2018 definiu que em algumas síndromes epiléticas, como na síndrome de Doose (epilepsia mioclono-atônica), na síndrome de Dravet, nos espasmos infantis, e no complexo esclerose tuberosa, a DC pode ser indicada precocemente, após ausência de resposta aos FAEs de primeira linha.

Existem algumas condições neurológicas em que a DC não pode ser realizada. As contraindicações absolutas são os erros inatos do metabolismo relacionados aos defeitos da betaoxidação, as deficiências de carnitina, a deficiência de piruvato carboxilase e as porfirias.

Efeitos adversos

Na fase inicial do tratamento com a DC podem ocorrer efeitos adversos, como hipoglicemia, acidose metabólica, desidratação, letargia, recusa alimentar, alterações gastrointestinais, principalmente nas crianças menores.

Os efeitos adversos a longo prazo são geralmente observados após os três meses iniciais do tratamento com a DC e são eles: hiperlipidemia, alterações gastrointestinais, cálculo renal, deficiência de crescimento, alterações ósseas, alterações cardíacas deficiência de vitaminas e minerais.

Avaliação da eficácia

Muitos pacientes apresentam resposta significativa no controle das crises após dois ou três meses do início do tratamento. Nos pacientes que apresentarem controle maior que 50% das crises epiléticas, a DC poderá ser descontinuada após aproximadamente dois anos. Em pacientes nos quais o controle foi quase completo (> 90% de redução de crises) e os efeitos adversos são poucos, a DC pode ser mantida por período indeterminado. Indivíduos com deficiência de GLUT-1 ou de piruvato desidrogenase necessitam da DC durante toda a vida.

Bibliografia recomendada

- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92.

2. TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS DE INÍCIO RECENTE

2.1 PRIMEIRA CRISE EPILÉPTICA

PONTOS-CHAVE

1. É essencial que seja feito o diagnóstico diferencial entre crise epiléptica e evento não epiléptico.
2. Definir os prováveis fatores causais.
3. A opção de tratar ou não tratar deve ser individualizada para cada paciente.

Introdução

Após uma primeira crise, a investigação é mandatória para que se defina:

- a) Se é realmente um fenômeno de natureza epiléptica (diagnóstico diferencial entre crise epiléptica e evento não epiléptico geralmente fisiológico);
- b) Quais fatores desencadearam a crise (crise sintomática aguda, lesão estrutural, genético, entre outros);
- c) Risco de recorrência (baseado no diagnóstico síndrômico).

Investigação

A investigação deve ser individualizada de acordo com o contexto clínico. O detalhamento da semiologia da crise é fundamental para o diagnóstico. Triagem metabólica, com especial atenção para glicemia e sódio. Em adultos, a investigação cardiológica pode auxiliar no diagnóstico de sintomas

que mimetizam crises epilépticas, como as síncope e arritmias cardíacas. A avaliação toxicológica pode ser indicada em casos selecionados.

Exames de neuroimagem são particularmente recomendados em pacientes com idade inferior a seis meses de vida ou se houver sinais focais identificados na descrição clínica da crise ou nos achados do EEG. Pacientes com padrão clínico-eletrográfico de epilepsia generalizada genética não precisam ser submetidos a exames de imagem. A TC é mais acessível, contudo, tem menor capacidade de identificar lesões mais sutis. Portanto, a RM é recomendada sempre que possível (preferencialmente com protocolo específico para epilepsia).

Já em adultos, quando não se identifica uma síndrome epiléptica generalizada genética, o exame de neuroimagem é sempre indicado, sendo preferencialmente realizada a RM de crânio.

O EEG é sempre recomendado e deve incluir o registro em vigília e sono, havendo assim melhor chance de detecção de anormalidades que se correlacionam com desfechos clinicamente conhecidos, permitindo a instituição de terapêutica adequada, quando for o caso. O registro mais prolongado, ou a repetição do exame, aumenta a sua sensibilidade.

Deve-se sempre considerar a necessidade de realização do exame de LCR (p. ex., na suspeita de infecção de SNC).

Crises provocadas ou sintomáticas agudas

Trata-se, como já referido, de uma ou mais crises epilépticas com claro fator desencadeante. Por definição, estas crises ocorrem em até sete dias em relação ao fator desencadeante podendo existir exceções. Nas crises provocadas, os fatores podem ser: sistêmicos como alterações metabólicas (hiponatremia, hipoglicemia, alterações renais ou hepáticas), intoxicação exógena, abstinência, febre etc.; ou relacionados ao SNC

como trauma de crânio, hemorragia cerebral e infecções. Nesses casos, o fundamental é a identificação e a correção do fator causal. FAEs não são recomendados de maneira rotineira, podendo ser utilizados na fase inicial até a correção do fator causal, em geral não mais do que 12 semanas. O tratamento crônico não é recomendado nessas situações.

Tratamento da primeira crise epiléptica espontânea

A decisão de iniciar um FAE após a primeira crise epiléptica deve levar em conta o risco de recorrência e comorbidades. De um modo geral, iniciamos FAEs em crianças somente após a segunda crise, exceto em situações discutidas no capítulo anterior. Em idosos, a tendência é iniciar o tratamento com FAE após a primeira crise.

Em crianças e adolescentes, a identificação de síndromes próprias desta faixa etária pode direcionar a conduta, evitando o tratamento desnecessário de síndromes autolimitadas. O exemplo clássico é o tratamento da epilepsia autolimitada da infância com descargas centrotemporais e da EMJ (ver capítulos específicos).

Pacientes adultos com a primeira crise epiléptica não provocada devem ser informados dos riscos de recorrência e do tratamento em longo prazo, de acordo com o preconizado pelas sociedades médicas de neurologia e de epilepsia:

- 1) O risco de recorrência é maior nos primeiros dois anos (21%-45%) (Nível A), e as variáveis clínicas associadas ao aumento do risco incluem: lesão cerebral prévia (Nível A), EEG com anormalidades epileptiformes (Nível A), anormalidade significativa de imagem cerebral (Nível B) e crise durante o sono (Nível B);
- 2) A terapia antiepiléptica imediata, em comparação com o atraso do tratamento até uma segunda crise epiléptica, provavelmente reduzirá o risco de recorrência nos

primeiros dois anos (Nível B), mas não influencia a qualidade de vida em longo prazo (Nível C);

- 3) É improvável que o tratamento com FAE imediato melhore o prognóstico, conforme medido pela remissão sustentada das crises em período superior a três anos (Nível B);
- 4) O risco de eventos adversos com os FAEs pode variar entre 7% e 31% (Nível B), sendo que os eventos adversos são provavelmente moderados e reversíveis;
- 5) O tratamento imediato não reduz a mortalidade;
- 6) Em idosos, deve-se preferir o início do tratamento logo após a primeira crise epiléptica (ver capítulo específico).

As recomendações para iniciar o tratamento imediato com FAE após uma primeira crise epiléptica devem ser baseadas em considerações individualizadas, que avaliem o risco de recorrência contra os eventos adversos, considerando as preferências dos pacientes e familiares e a advertência de que o tratamento imediato não melhorará o prognóstico a longo prazo para a remissão das crises, mas reduzirá o risco de crises nos dois anos subsequentes à primeira crise.

Bibliografia recomendada

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):437-47.e15.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705-13.
- Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, et al. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD007144.
- Sansevere AJ, Avalone J, Strauss LD, et al. Diagnostic and therapeutic management of a first unprovoked seizure in children and adolescents with a focus on the revised diagnostic criteria for epilepsy. *J Child Neurol*. 2017;32(8):774-88.

2.2 CRISES NEONATAIS

PONTOS-CHAVE

1. A nova classificação das crises neonatais é baseada em registros videoeletroencefalográficos, sendo o VEEG o padrão-ouro para o diagnóstico.
2. As crises podem ter manifestações clínicas (motoras ou não motoras) ou não (apenas crise eletrográfica).
3. A maioria das crises neonatais (75%) tem como etiologias: encefalopatia hipóxico-isquêmica (40% a 50%), acidente vascular cerebral (10% a 15%) e hemorragia intracraniana (10% a 20%).
4. O tratamento das crises neonatais é *off label* e o PB continua sendo o FAE de primeira escolha.
5. Poderão ainda ser usados o LEV e a PHT.

Definição

Crises epiléticas são a patologia neurológica mais frequente no período neonatal. Diferentemente das crises da infância e adolescência, em sua maioria as crises do período neonatal são sintomáticas e decorrem de doenças agudas, podendo ser apenas eletrográficas ou associadas a manifestações clínicas. A epileptogênese do cérebro imaturo favorece o surgimento de crises neonatais, uma vez que ocorrem um aumento da excitabilidade e uma diminuição da inibição, realçando a excitabilidade neuronal, o que leva a uma maior propensão para gerar crises epiléticas.

Etiologias

As etiologias mais frequentes de crises neonatais são: encefalopatia hipóxico-isquêmica (38%), acidente vascular isquêmico (18%), epilepsia de início neonatal (13%), hemorragia

intracraniana (11%), síndromes epilépticas neonatais genéticas (6%), malformações cerebrais congênitas (4%) e epilepsia familiar neonatal benigna (3%). Os distúrbios metabólicos não são causas frequentes de crises neonatais; e quando ocorrem, destacam-se a hipoglicemia, a hipocalcemia e a hipomagnesemia.

Classificação

A ILAE propõe um algoritmo para diagnóstico e classificação das crises neonatais (Figura 4) bem com das epilepsias neonatais (Figura 5).

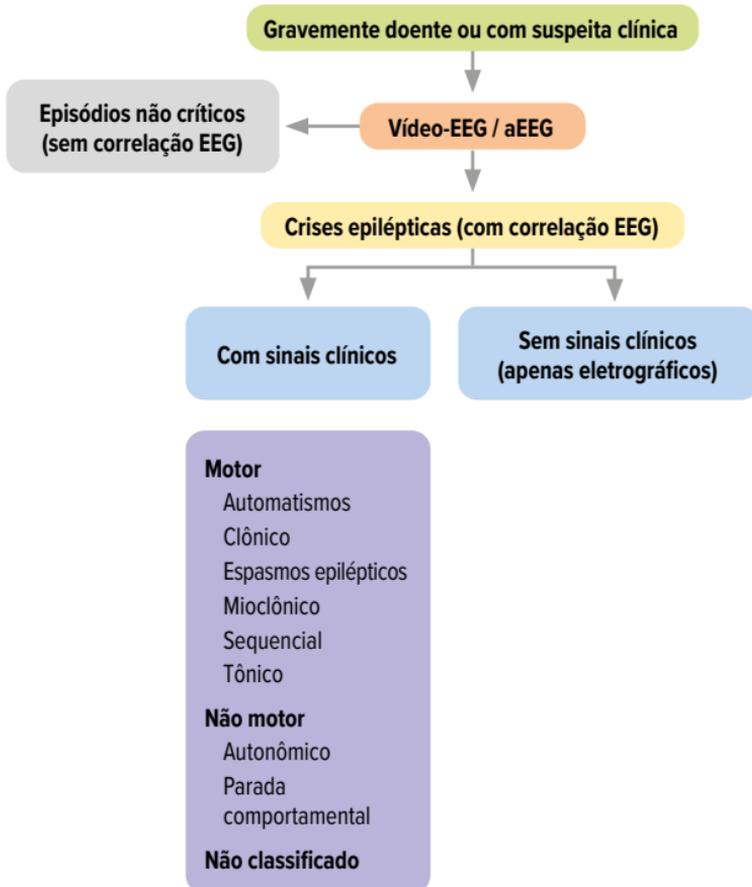


Figura 4. Nova proposta de classificação das crises neonatais.

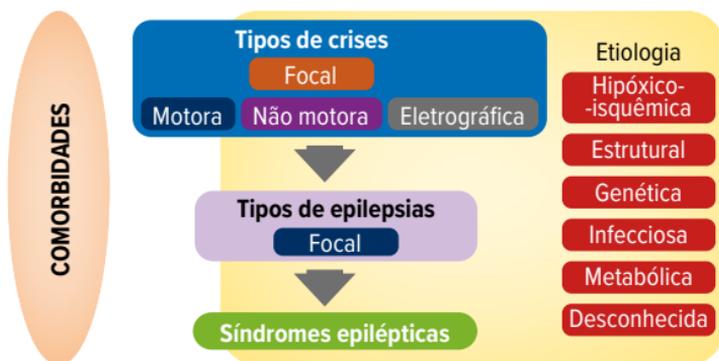


Figura 5. Nova proposta de classificação das epilepsias no período neonatal.

Investigação

A maioria das crises epilépticas neonatais são epifenômenos de insultos ocorridos ao SNC no período perinatal ou refletem distúrbios transitórios. Assim, o diagnóstico deve ser pautado em:

- Anamnese detalhada do período pré, peri e pós-natal;
- Minucioso exame clínico e neurológico;
- Exames laboratoriais para dosagem de glicemia, sódio, potássio, cálcio e magnésio, e todos os necessários para elucidação diagnóstica;
- LCR;
- Monitorização contínua em unidade neonatal com vídeo-EEG é o padrão-ouro, porém tal recurso é de difícil acesso para a maioria dos serviços, sendo recomendado então um EEG prolongado;
- Ultrassonografia transfontanela;
- TC de crânio ou RM, se necessário;
- Testes genéticos específicos.

De acordo com o consenso deste grupo de especialistas brasileiros, recomendamos o seguinte tratamento para crises neonatais:

- Tanto as crises clínicas, como as crises eletrográficas deverão ser tratadas com:

- PB – 20 mg/kg, IV, podendo acrescentar mais duas doses de 10 mg/kg caso haja persistência das crises (dose total = 40 mg/kg); dose de manutenção deverá ser mantida em dose única diária (5 mg/kg/dia).
- LEV – 50 mg/kg, IV (indisponível no Brasil), dose de manutenção 40 mg/kg/dia, 12/12 horas.
- PHT – 20 mg/kg, IV, diluída em soro fisiológico; dose de manutenção 5 mg/kg/dia, 8/8 horas. Respeitar a velocidade de infusão de 1 mg/kg/min em bolo, sem diluição.
- MDL – 0,2 mg/kg em bolo, sem diluição.

Em caso de crises refratárias, considerar o uso de piridoxina (100 mg por via oral ou sonda nasogástrica), piridoxal fosfato (30 mg/kg/dia por via oral ou sonda nasogástrica), ácido fólico (4 mg/kg/dia por via oral ou sonda nasogástrica).

Diagnóstico diferencial

É de fundamental importância o diagnóstico diferencial entre eventos não epiléticos e crises epiléticas nesta faixa etária. O tremor não epilético não se associa a movimentos oculares e automatismos; é sensível a estímulos periféricos; e, pode ser suprimido com a flexão do membro que treme.

Bibliografia recomendada

- Abend NS, Jensen FE, Inter TE, Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ (ed). Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia, PA, Elsevier. 2018:275-321.
- Clarke TA, Saunders BS, Feldman B. Pyridoxine-dependent seizures requiring high doses of pyridoxine for control. *Am J Dis Child.* 1979;133:963-5.
- Karamian AGS, Wusthoff CJ. Antiepileptic drug therapy in neonates. In: Benitz WE, Smith PB (eds). *Neonatology questions and controversies - Infectious disease and pharmacology.* 1st ed. Philadelphia, PA, Elsevier. 2019:207-26.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE Classification of seizures & the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Disponível em: <<https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification>>.

2.3 CRISES FOCAIS

PONTOS-CHAVE

1. Crises originadas em redes neurais limitadas a um hemisfério cerebral.
2. A forma de apresentação está relacionada ao lobo de origem.
3. Praticamente todos os FAEs disponíveis no Brasil podem ser utilizados no tratamento.

Definição

São crises conceituadas como originárias em redes neurais limitadas a um hemisfério cerebral. Têm semiologia variável, dependendo do local de início e propagação das crises (p. ex., lobo temporal, frontal, parietal, occipital). Os subtipos mais comuns de crises focais são: crises disceptivas, motoras e autonômicas. Podem evoluir para crise tônico-clônica bilateral.

Investigação

EEG pode ser normal ou identificar atividade epileptiforme focal. RM preferencialmente com protocolo para epilepsia. TC de crânio não é suficiente na maioria dos casos.

Tratamento

Praticamente todos os FAEs disponíveis no Brasil podem ser utilizados no tratamento das crises focais, com exceção da ESM. A escolha deve ser baseada não somente na eficácia, mas também no perfil dos efeitos adversos, interações

farmacocinéticas e custos. Caso não ocorra controle satisfatório das crises com pelo menos duas tentativas de FAEs, configurando farmacoresistência, encaminhar o paciente para um centro especializado para investigar possibilidade de tratamento cirúrgico.

Monoterapia - Sempre que possível.

Primeira escolha - OXC, CBZ, LEV, LTG.

Segunda escolha - TPM, VPA e DVPA (exceto em mulheres jovens), CLB, PB, LCM.

Politerapia - Deve levar em conta o mecanismo de ação e a farmacocinética de cada FAE, bem como a presença de efeitos adversos.

Associações sugeridas:

CBZ + CLB

LEV + LCM

LEV + CBZ

VPA + LTG (evitar em mulheres em idade fértil)

LCM + TPM

Bibliografia recomendada

- Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):331-41.
- French JA, White HS, Klitgaard H, et al. Development of new treatment approaches for epilepsy: unmet needs and opportunities. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 4:3-12.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology.* 2015;84(16):1705-13.
- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365(10):919-26.
- Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011;10:446-56.

3. SÍNDROMES EPILÉPTICAS

3.1 SÍNDROME DE WEST

PONTOS-CHAVE

1. Considerada uma encefalopatia epiléptica.
2. Caracterizada pela tríade espasmos epilépticos, hipsarritmia e comprometimento global do desenvolvimento.
3. O tratamento agressivo e precoce pode promover melhor evolução, com redução dos impactos da síndrome no desenvolvimento.

Definição

A síndrome de West, ou síndrome de espasmos epilépticos, caracteriza-se pelo aparecimento de espasmos epilépticos, tipicamente no primeiro ano de vida. O comprometimento global do desenvolvimento (com ou sem regressão) é sempre observado. A síndrome de West é considerada uma encefalopatia epiléptica.

Quadro clínico

É caracterizada pelo aparecimento de espasmos epilépticos geralmente entre os 3 e 12 meses de idade, embora possa ocorrer início mais tardio. Os espasmos epilépticos geralmente ocorrem de forma seriada (salvas de espasmos), principalmente ao despertar ou no início do sono. Se os espasmos forem assíncronos, assimétricos ou unilaterais sugerem crises de início focal, com provável lesão estrutural.

Podem ocorrer também crises focais, principalmente ao final de uma série de espasmos. O comprometimento global do DNPM, com ou sem regressão, é tipicamente observado no início dos sintomas. Ocasionalmente, o DNPM pode ser normal e continuar dentro do esperado para a idade.

Investigação

EEG

Atividade de base

A atividade de base é sempre alterada, com ondas lentas irregulares de voltagem elevada. No início do quadro, o EEG em vigília pode estar normal. A anormalidade pode ser evidenciada apenas no sono ou no despertar.

EEG interictal

Associadas a esta atividade de base desorganizada ocorrem espículas, ondas agudas e poliespículas multifocais, padrão denominado de “hipsarritmia”. Em cerca de 30% dos pacientes podemos observar assimetria e outros padrões de hipsarritmia modificada.

O padrão de hipsarritmia pode não estar presente. No período inicial das crises de espasmo, podemos encontrar anormalidades no EEG somente durante o sono.

EEG ictal

Os espasmos epilépticos são mais comumente acompanhados por ondas agudas ou lentas, generalizadas, de voltagem elevada, seguidas de atividade rápida de baixa

amplitude em meio a atenuação difusa do traçado (padrão eletrodecremental). Este padrão pode também ser observado no sono, com ou sem evidência de crises clínicas.

Neuroimagem

Pode evidenciar lesões estruturais, tais como malformações do SNC, sequelas de insultos hipóxico-isquêmicos e lesões da esclerose tuberosa, como nódulos subependimários e túberes corticais. Habitualmente a RM revela a etiologia da síndrome de West em 55% dos casos, porém nos demais casos, a imagem estrutural pode ser normal.

Genética

Alguns casos apresentam etiologia genética e o padrão de herança depende do gene envolvido. Anormalidades genéticas associadas com a síndrome de West incluem mutações nos genes ARX, CDKL5, SPTAN1, STXBP1, entre outros. Etiologias genéticas relacionadas às anormalidades estruturais também são encontradas, como os genes *TSC1* e *TSC2* na esclerose tuberosa.

Tratamento

O tratamento de primeira linha da síndrome de West é realizado com ACTH (indisponível no Brasil) ou prednisolona e VGB. Nos casos de esclerose tuberosa, a VGB é sempre o fármaco de primeira escolha.

Outros tratamentos são TPM, DC e vitamina B6.

De acordo com o consenso deste grupo de especialistas brasileiros, recomendamos o seguinte tratamento para a síndrome de West:

O tratamento para a síndrome de West é considerado “tudo ou nada”. A detecção precoce e o tratamento efetivo são essenciais para a melhora do DNPM. A avaliação da efetividade inclui a cessação dos espasmos e o desaparecimento do padrão de hipsarritmia no EEG. Os FAEs convencionais não são efetivos para o tratamento. Como não dispomos de ACTH no Brasil, recomendamos iniciar o tratamento com prednisolona ou com VGB (Figura 6). Em caso de falha terapêutica com um desses protocolos, a literatura atual sugere que se associem os dois fármacos.

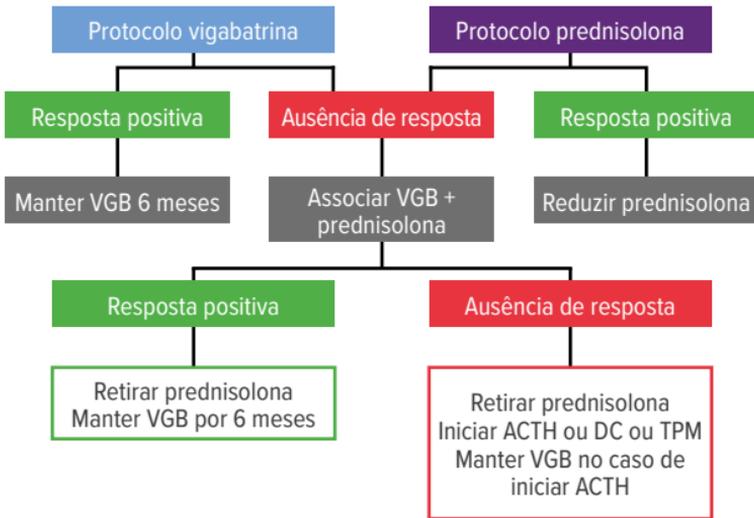


Figura 6. Organograma de tratamento sugerido.

Protocolo UKISS – *United Kingdom Infantile Spasms Study* (adaptado)

PROTOCOLO DE PREDNISOLONA – formulação oral

- Dose inicial: 10 mg quatro vezes ao dia (total = 40 mg/dia).
- Após 1 semana: realizar EEG, se possível prolongado.

- Se os espasmos e/ou hipsarritmia persistem, a dose deve ser aumentada para 20 mg três vezes ao dia (total = 60 mg/dia).
- Após duas semanas na dose efetiva, começar a redução da dose:
- Se for 40 mg/dia: reduzir 10 mg a cada 5 dias;
- Se for 60 mg/dia: reduzir para 40 mg por 5 dias e depois reduzir 10 mg a cada 5 dias.

PROTOCOLO DO TETRACOSÍDEO DEPOT

(fórmula sintética ACTH *depot*) –

administração IM

- Dose inicial: 0,5 mg (40 UI) em dias alternados.
- Após 1 semana: realizar EEG, se possível prolongado.
- Se os espasmos e/ou hipsarritmia persistem, a dose deve ser aumentada para 0,75 mg (60 UI) em dias alternados.
- Após duas semanas na dose efetiva, começar a redução do esteroide com prednisolona:
- Se a dose for 40 UI de ACTH: começar 30 mg/dia de prednisolona (divididos em 3 doses ao dia) e reduzir 10 mg a cada 5 dias;
- Se a dose for 60 UI: começar 40 mg/dia de prednisolona (divididos em 4 doses ao dia) e reduzir 10 mg a cada 5 dias.

PROTOCOLO DA VIGABATRINA

- Dose inicial: 50 mg/kg/dia, divididos em duas doses ao dia.
- Dia 2: 100 mg/kg/dia, divididos em duas doses ao dia.
- Dia 5: 150 mg/kg/dia, divididos em duas doses ao dia.
- Após 1 semana: realizar EEG, se possível prolongado.
- Se os espasmos e/ou hipsarritmia persistem, a dose deve ser aumentada para 200 mg/kg/dia divididos em duas doses ao dia.
- O tratamento deve ser mantido por seis meses.

- Se o paciente não responder ao tratamento com corticoide ou VGB, ou à associação dos dois, a DC pode ser indicada. Estudos recentes sugerem indicar a DC de forma precoce, como segunda opção ao corticoide, após falha de tratamento com VGB.
- Após o término do tratamento, se o EEG for NORMAL (se possível realizar prolongado por 12 horas), não é necessário manter FAE.
- Se o EEG ainda apresentar atividade epileptiforme, optar por manter FAE como o TPM ou LEV.

Bibliografia recomendada

- Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019;60(3):441-51.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012;78:1974-80.
- Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, et al.; Pediatric Epilepsy Research Consortium. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol*. 2016;79(3):475-84.
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1773-8.
- Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, et al. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD005222.
- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):33-42.
- Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.

3.2 EPILEPSIA AUTOLIMITADA DA INFÂNCIA COM DESCARGAS CENTROTEMPORAIS (EPILEPSIA ROLÂNDICA)

PONTOS-CHAVE

1. É a mais frequente síndrome epiléptica da faixa etária escolar.
2. As crises epilépticas habitualmente são motoras, perceptivas, breves, durante o sono (75%) e caracterizam-se por manifestações orofaringolaríngicas, bloqueio da vocalização, sintomas sensório-motores faciais unilaterais e hipersalivação.
3. O EEG é característico com descargas centrotemporais ativadas pela sonolência e sono NREM.
4. Excelente prognóstico, a remissão é esperada em todas as crianças até 15-16 anos.
5. Na maioria dos casos não há indicação de tratamento com FAE.

Definição

É a mais frequente síndrome epiléptica da faixa etária escolar, abaixo de 15 anos (15%-25%). É geneticamente determinada, autolimitada, cujas crises têm início entre 4 e 10 anos (83%), mais frequente em meninos, caracterizada por crises breves, que duram de 1-3 minutos e que, em 75% dos casos, ocorrem durante o sono NREM, na indução do sono ou próximo ao despertar. As crises epilépticas habitualmente são motoras, perceptivas e caracterizam-se por manifestações orofaringolaríngicas, bloqueio da vocalização, sintomas sensório-motores faciais unilaterais e hipersalivação. Em torno de 7% a 10% das crianças com epilepsia autolimitada da infância com descargas centrotemporais têm história pessoal de crises febris. Exame neurológico normal e inteligência preservada são condições obrigatórias para definição deste tipo de síndrome epiléptica.

Investigação

- **EEG:** a atividade de base é normal, com presença de descargas centrotemporais, frequentemente bilaterais, ativadas pela sonolência e sono NREM. As descargas centrotemporais podem ser encontradas em 2%-3% das crianças em idade escolar, porém < 10% apresentarão crises epiléticas.
- **RM de encéfalo:** não é necessária quando o quadro clínico-eletroencefalográfico é característico.

Tratamento

A maioria das crianças tem excelente prognóstico:

- 10%-30% têm apenas crise única;
- 60%-70% apresentam < 10 crises;
- 10%-20% apresentam crises frequentes.

Baseado nos riscos e benefícios do uso do FAE, o tratamento contínuo não é recomendado para crianças que têm apenas uma crise ou crises breves. Alguns autores recomendam retardar o início do tratamento até a terceira crise. O tratamento com FAE deverá ser ponderado junto com os familiares. Quando se indica o tratamento, não há FAE com nível de evidência A ou B, como também não há evidência de pior prognóstico a longo prazo nas crianças não tratadas.

A remissão é esperada em todas as crianças até os 15-16 anos.

A literatura mostra variedade de opiniões na escolha do FAE quando se opta pelo tratamento. Não há evidência de superioridade de monoterapia com qualquer FAE em particular. Nos EUA utiliza-se de preferência a CBZ e, na Europa, VPA, LEV ou sultiame (indisponível no Brasil). Fejerman e Caraballo recomendam CLB, 10 mg à noite, como primeira escolha para as crianças com crises exclusivamente noturnas.

A educação dos pais e o suporte psicológico são a pedra angular do sucesso no manejo, pois a despeito do excelente prognóstico, as crises causam um impacto negativo para os pais.

De acordo com o consenso deste grupo de especialistas brasileiros, recomendamos o seguinte tratamento para epilepsia rolândica:

- Monoterapia sempre que possível;
- Primeira escolha: CBZ, OXC;
- Segunda escolha: VPA ou LEV.

Bibliografia recomendada

- Caraballo RH, Darra F, Dalla Bernardina B, et al. Clinical and EEG features of idiopathic focal epilepsies in childhood. *J Pediatr Epilepsy*. 2016;5:116-21.
- Valeta T, Panayiotopoulos CP. Treatment of classic syndromes in idiopathic focal epilepsies in childhood. *J Pediatr Epilepsy*. 2016;5:142-6.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
- Panayiotopoulos CP, Bureau M, Caraballo RH, et al. Idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C et al. (eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5.ed. John Libbey Eurotext, Montrouge; 2012. p.217-54.

3.3 EPILEPSIAS GENERALIZADAS GENETICAMENTE DETERMINADAS

As epilepsias generalizadas genéticas (previamente conhecidas como idiopáticas) apresentam início das crises relacionadas à idade e predomínio do início na infância e adolescência. Correspondem a até um terço de todas as epilepsias. Elas se manifestam por três tipos de crises: ausências, mioclônias e TCG, de forma isolada ou combinada. São representadas por quatro síndromes epilépticas bem estabelecidas: epilepsia ausência da infância, epilepsia ausência juvenil, a EMJ e a epilepsia com crises tônico-clônicas apenas. A subsíndrome mais comum é a EMJ.

São ainda características deste conjunto de síndromes um padrão eletroencefalográfico com atividade de base normal, paroxismos epileptiformes frequentemente bilaterais, síncronos e simétricos (alguma focalidade e assimetrias podem ser observadas). Os paroxismos epileptiformes podem ser desencadeados pela fotoestimulação e hiperventilação e o tratamento leva à normalização do EEG. Em quadros típicos, a neuroimagem de rotina não é necessária.

3.3.1 Epilepsias com crises de ausência

PONTOS-CHAVE

1. Crises generalizadas não motoras com início na infância ou adolescência.
2. Divididas em ausências típicas e atípicas e dois subtipos especiais, ausências mioclônicas e ausências com mioclonias palpebrais.
3. Podem estar associadas a crises tônico-clônicas generalizadas.
4. O EEG é característico com descargas do tipo complexos espícula-onda ritmadas a $\geq 3/s$ (ausências típicas) ou complexos de espícula-onda $\leq 3/s$ (ausências atípicas).

Definição

Epilepsias com crises generalizadas não motoras apresentam-se com uma forma de início na infância (epilepsia ausência infantil) e na puberdade (epilepsia ausência juvenil). Na epilepsia do tipo ausência infantil, as crises têm início entre os quatro e sete anos de idade, correspondendo a até 12% das epilepsias na infância. Considera-se essa forma de epilepsia com bom prognóstico em longo prazo. No entanto, uma parte das crianças (44%) não apresentará remissão completa das crises, evoluindo para outra forma de epilepsia generalizada. Já na epilepsia ausência juvenil, a idade de início das crises é na puberdade (10 a 17 anos). A associação com crises TCG ocorre em 83% dos casos.

Subtipos de crises de ausência

As crises de ausência são divididas em típicas e atípicas, e em dois tipos de ausências com características especiais: ausências mioclônicas e ausências com mioclonias palpebrais.

- **Ausência típica** é uma crise generalizada com início abrupto e comprometimento da perceptividade em graus variados (ver síndromes específicas). Podem ocorrer piscamentos, contrações clônicas da cabeça, sobranceiras, musculatura perioral, automatismos orais e manuais, e mais raramente, mioclonias de membros.

ATENÇÃO

- Em crise de ausência com duração superior a 45 segundos ou com manifestações pós-ictais, considerar crise focal.
 - Em crises de ausência com início abaixo dos 4 anos de idade, considerar distúrbios do transportador de glicose (deficiência de GLUT-1).
- **Ausência atípica** tem início menos abrupto e comprometimento variável da consciência. É frequentemente associada a outras características, como a perda do tônus muscular da cabeça, do tronco ou dos membros (geralmente uma queda gradual) e movimentos mioclônicos sutis. O comprometimento da perceptividade pode ser mínimo, com o paciente continuando uma atividade, mas esta será executada lentamente ou com erros.

ATENÇÃO

- Ocorre quase exclusivamente em indivíduos com deficiência intelectual.
 - Pode ser de difícil reconhecimento clínico e recomenda-se correlação eletroclínica.
- **Ausência mioclônica** caracteriza-se por movimentos mioclônicos repetidos dos ombros e abdução tônica dos braços, o que resulta no levantamento progressivo deles. As mioclonias são tipicamente bilaterais, mas podem ser unilaterais ou assimétricas. Mioclonias periorais e movimentos rítmicos da cabeça e pernas podem ocorrer. As crises são diárias, duram de 10 a 60 segundos e a perceptividade pode variar.

- **Ausência com mioclonias palpebrais** crises de ausência acompanhadas de abalos mioclônicos breves, repetitivos, frequentemente rítmicos, rápidos (4-6 Hz) das pálpebras, com desvio simultâneo para cima dos globos oculares e extensão da cabeça. As crises são muito breves (< 6 segundos de duração), podem ser diárias e ocorrer múltiplas vezes ao dia. Na grande maioria a percepção é mantida.

ATENÇÃO

- Se ocorrer crise mioclônica com abdução de membros superiores, o diagnóstico é de crise de ausência mioclônica.

Investigação

EEG

- **Ausências típicas:** atividade de base normal e, nas crises, complexos de espícula-onda generalizados, ritmados tipicamente a 3-4,5 Hz com duração ≥ 3 segundos. Os paroxismos na forma juvenil são menos rítmicos e com frequência mais rápida.
- **Ausências atípicas:** alentecimento da atividade de base, e nas crises complexos lentos de espícula-onda (< 2,5 Hz), difusos, irregulares, geralmente associados ao ritmo recrutante epiléptico em sono.
- **Ausências mioclônicas:** padrão indistinguível das ausências típicas.
- **Ausências com mioclonias palpebrais:** complexos de poliespícula-onda 3-6 Hz de projeção generalizada, precedidos por espículas occipitais.

Tratamento

Recomendações

- Monoterapia: Sempre que possível.
- Primeira escolha: VPA, ESM.
- Segunda escolha: VPA, LTG, VPA + ESM, VPA + LTG, BZD, DC (pesquisar deficiência do transportador de glicose

– deficiência de GLUT-1 nas ausências de início precoce, nas quais a DC deve ser o tratamento inicial).

Particularidades

- **Epilepsia ausência da infância:** ESM é o FAE de escolha; segunda escolha VPA (melhor cobertura das crises tônico-clônicas generalizadas). LTG pode ser considerada, embora tenha menor eficácia que os anteriores.
- **Epilepsia ausência juvenil:** VPA é o FAE de escolha. Em mulheres considerar LTG. Se não houver resposta, considerar ESM, LEV e DC. Caso persistam crises TCG, considerar associar PB.
- **Ausências atípicas:** são muito refratárias ao tratamento, geralmente requerendo politerapia. VPA é o FAE de escolha. CLB e RUF podem ser úteis. DC pode ser uma alternativa terapêutica.
- **Epilepsia com ausências mioclônicas:** os FAEs mais utilizados são VPA, ESM, BDZ, LEV e PB, mas as crises são muito resistentes ao tratamento.
- **Ausências com mioclonias palpebrais** (síndrome de Jeavons): VPA, ESM, LTG, LEV. O uso de lentes azuis pode ser recomendado em caso de fotossensibilidade.

Bibliografia recomendada

- Arzimanoglou A, Resnick T. Diagnosing and treating epileptic drop attacks, atypical absences and episodes of nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord.* 2011;13 Suppl 1:S1-2.
- Brigo F, Trinka E, Lattanzi S, et al. A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy Behav.* 2018;80:346-53.
- Caraballo RH, Fontana E, Darra F, et al. A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: type of seizure or an epileptic syndrome? *Seizure.* 2009;18(6):440-5.
- Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol.* 2017;8:505.
- Smith KM, Youssef PE, Wirrell EC, et al. Jeavons syndrome: Clinical features and response to treatment. *Pediatr Neurol.* 2018;86:46-51.

PONTOS-CHAVE

1. Geralmente, as mioclonias não são espontaneamente referidas pelos pacientes. Devem ser questionadas e até imitadas pelo médico para certificar-se de que o paciente está entendendo o que está sendo perguntado.
2. Primeiro EEG pode ser normal em até 50% dos pacientes.
3. A EMJ não deve ser declarada farmacorresistente a menos que VPA tenha sido adequadamente usado.
4. A privação de sono e o consumo de bebida alcoólica são importantes fatores desencadeantes de crises.
5. Alguns FAEs, especialmente bloqueadores de canais de sódio (tais como PHT, CBZ, OXC, além de GBP, PGB, TGB e VGB) podem exacerbar as crises, particularmente as ausências e mioclonias.

Introdução

As características da EMJ incluem: 1) idade de início das crises entre 10 e 25 anos; 2) tríade de mioclonias, crises TCG e ausências, das quais apenas as mioclonias são critério obrigatório; 3) disfunção cognitiva que pode ter impacto no relacionamento interpessoal e no desempenho social (disfunção executiva) em até 40% dos casos; 4) possibilidade de controle de crises em até 80% dos indivíduos, em particular com o uso de VPA; 5) tendência das crises ocorrerem ao longo da vida com preponderância ao despertar; 6) a maior parte dos pacientes necessitará manter o tratamento indefinidamente, e 7) há diversos fatores prognósticos.

Investigação

EEG: a atividade de base é normal e o padrão eletroencefalográfico característico é de complexos poliespícula-onda generalizados irregulares. Focalidades e assimetrias são frequentemente observadas.

RM: em quadros típicos, a neuroimagem não é necessária.

Tratamento

Monoterapia sempre que possível.

Primeira escolha

- VPA ou DVPA, LEV, LTG;
- ESM para crises de ausência;
- CZP para crises mioclônicas;
- Opções: pode-se fazer associação com BDZ.

Segunda escolha

- TPM, CZP, CLB.

ATENÇÃO

- VPA: evitar em mulheres em idade fértil;
- LEV: monitorar efeitos adversos psiquiátricos;
- LTG: pode piorar crises mioclônicas.

Em caso de refratariedade, a associação entre as medicações de primeira escolha pode ser realizada dependendo do tipo de crise predominante. Cabe lembrar que o VPA inibe a depuração da LTG. Deste modo, a introdução da LTG em pacientes já utilizando o VPA deve ser feita de forma mais lenta e cautelosa.

Politerapia

Deve levar em conta mecanismo de ação e farmacocinética e presença de efeitos aditivos.

Associações sugeridas:

- VPA + LTG (evitar em mulheres em idade fértil);
- VPA + LEV (evitar em mulheres em idade fértil);
- LEV + LTG;
- VPA + TPM (evitar em mulheres em idade fértil);
- Associações com CLB ou CZP.

Bibliografia recomendada

- Brodie J. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16:681-8.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54:551-63.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-21.
- Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Res.* 2015;114:2-12.
- Yacubian EMT. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure.* 2017;44:48-52.

3.3.3 Epilepsia com crises tônico-clônicas apenas

PONTOS-CHAVE

1. Presença de crises tônico-clônicas generalizadas em paciente com características de uma epilepsia generalizada genética.
2. EEG com padrão de complexos poliespícula-onda generalizados.
3. Tentar tratamento em monoterapia sempre que possível.

Introdução

Epilepsia com crises tônico-clônicas apenas em paciente que preenche os critérios para uma epilepsia generalizada genética. As crises podem ocorrer predominantemente no início da manhã, logo após o despertar. A idade de início é geralmente na segunda década de vida, havendo um discreto predomínio no sexo masculino. Assim como nas outras formas de epilepsia generalizadas genéticas, as crises podem ser precipitadas por privação de sono.

Investigação

EEG: a atividade de base é normal e o padrão eletroencefalográfico característico é de complexos poliespícula-onda generalizados irregulares. Focalidades e assimetrias são frequentemente observadas.

RM: em quadros típicos, a neuroimagem não é necessária.

Tratamento

Monoterapia sempre que possível.

Primeira escolha

- VPA ou DVPA, LEV, LTG;
- Opções: pode-se fazer associação com BDZ.

Segunda escolha

- TPM, CZP, CLB.

ATENÇÃO

- VPA: evitar em mulheres em idade fértil;
- LEV: monitorar efeitos adversos psiquiátricos;
- LTG: pode piorar crises mioclônicas.

Em caso de refratariedade, a associação entre as medicações de primeira escolha pode ser realizada dependendo do tipo de crise predominante. Cabe lembrar que o VPA inibe a depuração da LTG. Deste modo, a introdução da LTG em pacientes já utilizando o VPA deve ser feita de forma mais lenta e cautelosa.

Politerapia

Deve levar em conta mecanismo de ação e farmacocinética e presença de efeitos aditivos.

Associações sugeridas:

- VPA + LTG (evitar em mulheres em idade fértil);
- VPA + LEV (evitar em mulheres em idade fértil);
- LEV + LTG;
- VPA + TPM (evitar em mulheres em idade fértil);
- Associações com CLB ou CZP.

Bibliografia recomendada

- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.
- Guerrini R, Marini C, Barba C. Generalized epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:3-15.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.

3.4 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

PONTOS-CHAVE

1. Classificada como **uma encefalopatia epiléptica**.
2. Crises epilépticas multiformes: ausências atípicas, atônicas, tônicas axiais, tônico-atônicas, mioclônicas e crises focais e tônico-clônicas. **Estado de mal de ausência atípica é comum e de difícil reconhecimento**.
3. O EEG apresenta caracteristicamente complexos de onda aguda-onda lenta, poliespícula-onda lenta generalizados e atividade beta recrutante difusa.
4. **O tratamento geralmente requer politerapia farmacológica, podendo ser necessário uso de DC e/ou cirurgia**.
5. Prognóstico em longo prazo ruim quanto ao controle das crises e evolução cognitiva, havendo **declínio cognitivo progressivo e deficiência intelectual moderada a severa**.

Definição

A SLG é uma encefalopatia epiléptica, segundo definição da ILAE, ou seja, uma síndrome em que há declínio cognitivo e comportamental progressivo causado pela epileptogênese ictal e interictal. Desta forma, embora antes do início das crises o DNPM possa ser normal em pacientes com SLG, após cinco anos de evolução, 75% a 95% dos pacientes vão apresentar algum grau de comprometimento cognitivo.

A SLG corresponde a 1% a 10% das epilepsias da infância, com idade de início entre 1 e 7 anos, mais tipicamente entre 3 e 5 anos, persistindo na adolescência e idade adulta. Não existem sinais patognomônicos, porém o polimorfismo

de crises é característico, com crises do tipo ausências atípicas, tônicas, atônicas, mioclônicas, focais e tônico-clônicas. As crises tônicas são as mais características e estão presentes em todos os casos; as ausências atípicas são o segundo tipo de crise mais frequente, de difícil reconhecimento, podendo ser prolongadas ou se apresentar como EME em até 50% a 75% dos pacientes. As crises de queda (*drop attacks*), frequentes e particularmente ameaçadoras, ocorrem em 50% dos casos.

O início muito precoce dos sintomas (abaixo dos dois anos de idade) é frequentemente associado a crises tônicas breves, repetitivas, presentes em vigília, e associadas a déficit cognitivo grave.

A SLG tem múltiplas etiologias e cerca de 20% dos pacientes evoluem a partir da síndrome de West. Os pacientes de causa identificada correspondem a até 75% dos pacientes, incluindo lesões cerebrais decorrentes de traumas, complicações perinatais, malformações congênitas, doenças metabólicas ou infecciosas, entre outras. Em 25% a 35% dos pacientes não se consegue definir a causa.

Investigação

Laboratorial inclui: hemograma, painel bioquímico, exames de urina, amônia sérica, ácido láctico e *screening* metabólico. Várias mutações genéticas têm sido descritas em pacientes com SLG, embora ainda exista uma grande heterogeneidade de resultados. Os principais genes atualmente descritos são SCN1A, SLC2A1, STXBP1, DNMT1 e GABRB3.

EEG: a atividade de base é quase sempre lenta. Os paroxismos epileptiformes que ocorrem durante a vigília são do tipo complexos de onda aguda-onda lenta generalizados,

com frequência de 1,5 a 2,5 Hz, frequentemente assimétricos e com acentuação focal ou multifocal, particularmente nas regiões anteriores. Esta atividade é pouco reativa às manobras de ativação. Durante o sono, predominam paroxismos de complexos de poliespícula-onda lenta generalizados, frequentemente seguidos por períodos de eletrodecremento ou atividade rápida do tipo recrutante (10 a 20 Hz) difusa. O EEG ictal reproduz o padrão interictal com maior duração da atividade acima relatada.

RM de encéfalo: Habitualmente, a RM revela uma lesão estrutural, porém pode ser normal. As lesões estruturais mais comuns são as malformações do SNC e sequelas de insultos hipóxico-isquêmicos.

Tratamento

Medicamentoso

É a base do tratamento na SLG. Geralmente os pacientes necessitam de politerapia para um controle parcial, sendo raro o controle total das crises.

- a) **Monoterapia:** não há um fármaco que seja particularmente eficaz na SLG.

Primeira escolha:

- VPA ou DVPA, LTG, LEV;
- ESM para crises de ausência;
- CZP ou CLB para crises mioclônicas.

Segunda escolha

- TPM, PB, RUF, CBD;
- Corticosteroides, imunoglobulina: podem levar a redução das crises, embora não existam evidências de nível A ou B.

b) Politerapia: vários esquemas podem ser testados, não havendo evidências de superioridade entre as diferentes associações possíveis.

- VPA + LTG + CLB;
- LEV + LCM + CLB;
- LEV + CBZ + CLB;
- LCM + TPM + CLB;
- LTG + LEV + CLB;
- TPM + LTG + CLB;
- VPA + LCM + CLB;
- VPA + LEV + CLB.

Dieta cetogênica

- Indicada para pacientes com resposta insatisfatória ao tratamento medicamentoso, podendo ser particularmente eficaz em pacientes com síndromes específicas, como deficiência de GLUT-1, sendo uma opção terapêutica efetiva e bem tolerada em pacientes com SLG. Deverá ser iniciada em etapas mais precoces, uma vez que propicia redução de crises em cerca de 50% dos casos.

Cirurgia

- O tratamento cirúrgico inclui ressecções corticais em pacientes com lesão cerebral bem definida, implante de VNS, ou calosotomia. Embora a SLG seja uma síndrome eletroclínica essencialmente generalizada, etiologia focal tem sido descrita em vários casos, com boa evolução cirúrgica. Neste sentido é mandatória a busca por uma lesão estrutural focal que pode ser a causa das crises em pacientes com SLG.

Prognóstico

A evolução a longo prazo é variável e 47% a 76% dos pacientes evoluem com deficiência intelectual severa e crises epiléticas farmacorresistentes. As comorbidades

particularmente associadas à SLG incluem déficits cognitivos, problemas comportamentais, distúrbios do sono e dificuldades motoras. A frequência elevada e a intensidade das crises epiléticas requerem vigilância contínua, pois o risco de traumatismos é alto, causando significativo impacto na família e cuidadores. Equipamentos de proteção, tais como capacete e cadeira de rodas, são necessários.

Bibliografia recomendada

- Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut syndrome. 2019 Jan 16. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532965/>>.
- Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39:403-14.
- Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol.* 2017;8:505.
- Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut syndrome: In a nutshell. *Cureus.* 2018;10(8):e3134.
- Machado VH, Palmira A, Bastos FA, et al. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a ‘proof of concept,’ open label study. *Epilepsia.* 2011;52(7):1303-10.
- Nieh SE, Sherr EH. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics.* 2014;11(4):796-806.

3.5 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

PONTOS-CHAVE

1. A ELTm é a forma mais frequente de epilepsia focal de causa estrutural.
2. Frequentemente tem início no final da primeira ou na segunda décadas de vida, após um período silente que se segue a insultos precoces, como crises febris.
3. A EH é a alteração estrutural subjacente, na maioria dos pacientes.
4. Evolui frequentemente com farmacorresistência, constituindo a indicação cirúrgica mais comum em adultos.
5. Seu tratamento cirúrgico ressectivo está associado a um bom prognóstico, com controle das crises em mais de 70% dos pacientes na maioria das séries.
6. O prognóstico da ELTm farmacorresistente inclui risco aumentado de distúrbios de memória e transtornos do humor.
7. Em caso de refratariedade aos dois primeiros tratamentos farmacológicos instituídos, deve-se considerar o encaminhamento precoce para avaliação em centros de cirurgia da epilepsia.

Introdução

A ELT é a forma mais comum de epilepsia focal de causa estrutural. Como, além disso, uma grande proporção desses pacientes se mostra farmacorresistente, é possível compreender por que a ELT representa a indicação mais frequente de tratamento cirúrgico da epilepsia.

As crises de lobo temporal frequentemente se iniciam por sintomas autonômicos, emocionais, cognitivos ou sensoriais (auras), seguidos por ruptura de contato, parada da atividade, fixação do olhar, automatismos manuais e oroalimentares, podendo, eventualmente, haver evolução para movimentos tônico-clônicos bilaterais. No diagnóstico inicial, sobretudo em crises ocorrendo durante o sono, frequentemente a queixa do paciente é de crises tônico-clônicas bilaterais, e os sintomas precedentes são identificados apenas após minuciosa interrogação das testemunhas, pois o paciente pode não ter memória do evento.

A aura típica consiste em um mal-estar epigástrico ascendente, ou alterações da percepção, com uma sensação de estranheza do lugar ou das pessoas, mesmo que totalmente familiares (*jamaïs vu*) ou, ao contrário, de reconhecimento e familiaridade (*déjà vu*). Podem ocorrer ainda alucinações olfativo-gustativas e sintomas autonômicos, como palidez ou rubor facial, midríase e taquicardia, além de sensações psíquicas de medo ou pânico. Nem sempre o paciente consegue relatar ou descrever os sintomas iniciais da crise que precedem a alteração da consciência.

A alteração estrutural subjacente é, tipicamente, a EH, revelada à RM por redução volumétrica e aumento de sinal do hipocampo, que pode ser uni ou bilateral e, nesse caso, simétrica ou assimétrica. O quadro clínico e eletrográfico é típico, assim como a história natural. Frequentemente pode-se identificar um insulto inicial (p. ex., crises febris ou hipóxia perinatal) ao qual se segue um período silente mais ou menos prolongado, em que o paciente permanece assintomático. Após esse intervalo, têm início as crises recorrentes típicas da síndrome. Não é incomum história familiar de crises. Embora possa haver evoluções benignas, com boa resposta ao tratamento clínico, mais frequentemente a síndrome evolui para refratariedade farmacológica, além de progressão de déficit mnemônico. Por essa razão, o tratamento cirúrgico ressectivo é frequentemente indicado. Pacientes com características sugestivas de ELT devem ser encaminhados para centros de referência em cirurgia da epilepsia, para avaliação e confirmação da indicação de lobectomia temporal ou amígdalo-hipocampectomia.

Pacientes com ELT frequentemente apresentam disfunções cognitivas envolvendo sobretudo a memória, mas também a atenção, funções executivas e a velocidade de processamento mental. Alterações de humor e personalidade também são descritas, com depressão ocorrendo em cerca de 1/3 dos pacientes.

Avaliação

A propedêutica inicial deveria incluir RM do encéfalo e EEG em sono e vigília. O achado esperado é a EH à neuroimagem. O EEG evidencia paroxismos epileptiformes focais nas regiões

temporais, geralmente facilitados pelo sono, embora nem sempre isso ocorra nos exames de curta duração. Atividade lenta rítmica intermitente nas derivações temporais também pode ser encontrada.

Tratamento

A primeira escolha para o tratamento farmacológico recai sobre inibidores de canais de sódio voltagem-dependentes, como LTG, CBZ, OXC ou LCM. É importante titular o fármaco até a dose máxima tolerada antes de se definir a sua ineficácia para o controle das crises. Em caso de associações, CLB é uma boa opção. LEV, por apresentar um diferente mecanismo de ação, pode ser usado em monoterapia ou em adição. As comorbidades devem ser consideradas na escolha do fármaco, evitando, por exemplo, FAEs indutores enzimáticos (PHT, CBZ, PB, PRM) no caso de pacientes em uso de substâncias metabolizadas no sistema CYP-450. Em uso crônico de FAEs indutores, devem ser monitorizados a função hepática, a vitamina D e, eventualmente, os esteroides sexuais.

Há estudos demonstrando que os índices de sucesso do tratamento cirúrgico são inversamente proporcionais ao tempo de duração da epilepsia. Portanto, é importante ressaltar que, na falha no controle de crises após duas tentativas bem conduzidas de tratamento farmacológico, deve-se encaminhar o paciente para avaliação especializada, com vistas a possível tratamento cirúrgico.

Bibliografia recomendada

- Devinsky O. Diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol Dis.* 2004;1(1):2-9.
- Cendes F. Neuroimaging in investigation of patients with epilepsy. *Continuum.* 2013;19(3):623-42.
- Radhakrishnan A, Menon R, Thomas SV, et al. "Time is brain" – How early should surgery be done in drug-resistant TLE? *Acta Neurol Scand.* 2018;138(6):531-40.
- BJORKE AB, NOME CG, FALK RS, et al. Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy. *Seizure.* 2018;61:63-70.

4. SITUAÇÕES ESPECIAIS

4.1 CRISES FEBRIS

PONTOS-CHAVE

1. Apesar de evento traumático para os familiares, as crises febris são geralmente benignas.
2. É o tipo mais comum de crise epiléptica na infância (2%-5%).
3. Em sua maioria as crises febris são simples (80%), porém apresentação como EME ocorre em 5% dos casos.
4. Nenhum tratamento é indicado, seja intermitente ou contínuo.
5. Sem indicação de fazer EEG ou neuroimagem.

Definição

As crises febris ocorrem comumente em crianças entre seis meses a cinco anos, associadas a febre, mas sem evidência de infecção do SNC, distúrbio metabólico, traumatismo craniano, suspensão de fármaco ou história prévia de crise afebril não provocada. É o transtorno neurológico mais comum no grupo pediátrico, afetando 2%-5% das crianças nesta faixa etária, nos Estados Unidos e Europa, com um pico de incidência entre 12-18 meses. É mais comum na população asiática. Em 80% dos casos a febre ocorre por infecções virais. A maioria das crises febris ocorre nas primeiras 24 horas do início da febre.

Elas são classificadas como crises sintomáticas agudas, não configurando uma forma de epilepsia. As crises febris podem ser **simples** (80% dos casos) ou **complexas** (focais e/ou

prolongadas e/ou que se repetem no mesmo evento infeccioso).

Cerca de 5% das crises febris podem evoluir para EME.

- **Risco de recorrência:** história familiar de crises febris em parentes de primeiro grau, idade inferior a 18 meses, tempo decorrido entre o início da febre e a crise < 1 hora, crises febris com baixas temperaturas. Chances de recorrência:
 - sem fator de risco = 15%
 - com um fator de risco = 20%
 - com dois fatores de risco = 30%
 - com três fatores de risco = 60%
 - com > 3 fatores de risco => 70%
- **Risco de epilepsia:** crises febris complexas, exame neurológico anormal, história familiar de epilepsia.

Investigação

Dependerá do exame clínico e da idade da criança. Nas crises febris simples não é necessário EEG ou neuroimagem, deve-se apenas conduzir investigação laboratorial para esclarecer a etiologia da febre, quando necessário. Considerar realização de EEG e neuroimagem **apenas** nas crises febris complexas recorrentes, exame neurológico alterado e EME.

O LCR deverá ser realizado:

- Se houver suspeita de comprometimento meníngeo, principalmente em lactentes abaixo de seis meses;
- Em lactentes jovens não imunizados, ou quando não se conhece o estado de imunização para *Haemophilus influenzae* tipo b e *Streptococcus pneumoniae*;
- Em crianças que estejam em tratamento com antibióticos ou que usaram há pouco tempo o que poderia mascarar os sinais e sintomas de infecção do SNC.

De acordo com o consenso deste grupo de especialistas brasileiros, recomendamos o seguinte tratamento para crises febris:

Tratamento

Os pais e cuidadores deverão ter suporte emocional e serem esclarecidos sobre a natureza benigna das crises febris, da possibilidade de recorrência e de como proceder diante do evento. Não há evidência de que prevenir recorrência de crises febris simples ou complexas evite o aparecimento tardio de epilepsia; além da elevada incidência de efeitos adversos dos FAEs. Portanto, **nenhum tratamento é recomendado, seja intermitente ou contínuo.**

A administração de antitérmico profilático, compressas úmidas ou retirada de roupas não previnem recorrência de crises. Os antitérmicos deverão ser usados apenas para aliviar o mal-estar e dar conforto à criança.

O EME febril foi associado com aumento de risco subsequente de EME, sugerindo a propensão da criança com uma crise febril inicial prolongada recorrer de forma similar. O tratamento agudo da crise epiléptica febril, especialmente se prolongada, deverá ser feito preferencialmente com BZD por via retal bucal ou nasal (DZP ou MDL), podendo também ser IM ou IV.

Bibliografia recomendada

- Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: an overview. *Drugs Context.* 2018;7:212536.
- Patel N, Ram D, Swiderska N, et al. Febrile seizures: clinical review. *BMJ.* 2015;351:h4240.
- Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, et al. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003031.
- Whelan H, Harmelink M, Chou E, et al. Complex febrile seizures - a systematic review. *Dis Mon.* 2017;63:5-23.
- Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, et al. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2016;57(7):1042-7.

4.2 EPILEPSIA NA MULHER EM IDADE FÉRTIL E GESTAÇÃO

PONTOS-CHAVE

1. Recomenda-se monoterapia e uso das menores doses possíveis dos FAEs, uma vez que foi observada relação entre dose e risco de malformação fetal.
2. O uso de ácido fólico está recomendado em todas as mulheres em idade fértil em tratamento com FAEs.
3. Na gravidez não está recomendada suspensão dos FAEs, assim como trocas abruptas.

Os FAEs indutores enzimáticos (PHT, CBZ, PB, PRM e em menor grau OXC) reduzem a eficácia dos anticoncepcionais orais; portanto, deve-se recomendar o uso adicional de métodos de barreira, ou considerar outros métodos contraceptivos, como DIU, pílula de alta dosagem de estrogênio, ou hormônios de depósito (com intervalo menor) em mulheres em uso destes fármacos. Outros medicamentos, como VPA, LTG, TPM (doses < 200 mg), LEV, VGB, GBP, LCM e BRV não interferem de maneira significativa com a ação dos anticoncepcionais orais.

O uso de FAEs aumenta o risco de malformações fetais (4% a 8%, comparado ao risco na população geral de 1% a 3%). Por esta razão, recomenda-se monoterapia e uso das menores doses possíveis. Aconselha-se, ainda, evitar o uso de FAEs com maior risco de teratogenicidade, em especial o VPA (estudos mostram risco de até 15%). Há ainda relatos de alterações cognitivas e do desenvolvimento em filhos de mulheres com epilepsia em uso de FAEs, com destaque novamente para o VPA, mas também observado para

PHT e PB (Tabela 1). O uso de ácido fólico em doses de até 5 mg/dia, teoricamente, reduz o risco de malformações. É importante ter em mente, no entanto, que o efeito protetor do ácido fólico ocorre nas duas primeiras semanas de gestação – ou seja, antes da confirmação da gravidez. Portanto, seu uso está recomendado em todas as mulheres em idade fértil em tratamento com FAEs.

Em mulheres gestantes com epilepsia, recomenda-se ainda dividir a dose do medicamento em até quatro tomadas ao dia para reduzir o pico plasmático, medida que parece reduzir o risco de malformações. Não está recomendada suspensão nem diminuição da dose dos FAEs na gravidez, assim como trocas abruptas.

A LTG e o LEV parecem ser os fármacos mais seguros na gestação. Atenção deve ser dada à queda dos níveis séricos durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre, especialmente com LTG, mas também da OXC e do LEV. Medidas de nível sérico e ajustes constantes são necessários.

A amamentação deverá ser incentivada em mulheres com epilepsia em uso de FAEs, devendo, em condições especiais, ser orientada pelo médico assistente.

Dados mais recentes do registro EURAP de mulheres com epilepsia em tratamento em monoterapia confirmam o papel teratogênico do VPA. Este estudo mostrou que, em termos de segurança com relação à teratogênese, a LTG, o LEV e a OXC apresentaram índice de malformações semelhante ao da população sem epilepsia. Interessante observar que a queda dos níveis séricos de OXC é menor que a dos níveis de LTG e LEV. No estudo EURAP também foi observada a relação entre a dose e o risco de malformações com VPA, CBZ, PB e LTG, mas não com LEV e OXC.

O uso de VPA durante a gestação está relacionado ainda com atraso do DNPM em até um terço dos filhos destas mulheres bem como a maior risco de TDAH e de transtornos do espectro autista.

Tabela 1. Frequência de malformações congêntas maiores em relação aos diferentes fármacos antiepilépticos

Registro americano de gravidezes	Não expostos N = 442	VPA N = 323	PB N = 199	TPM N = 359	CBZ N = 1.033	PHT N = 416	LEV N = 450	LTG N = 1.562	OXC
N	5	30	11	15	31	12	11	31	–
%	1,1	9,3	5,5	4,27	3,0	2,9	2,4	2,0	–
IC de 95%	(0,37-2,6)	(6,4-13)	(2,8-9,7)	(2,4-6,8)	(2,1-4,2)	(1,5-5,0)	(1,2-4,3)	(1,4-2,8)	–
Registro EURAP	–	N = 1.381	N = 294	N = 152	N = 1.957	N = 125	N = 599	N = 2.514	N = 333
N	–	142	19	6	107	8	17	74	10
%	–	10,3	6,5	3,9	5,5	6,4	2,8	2,9	3,0
IC de 95%	–	(8,8-12,0)	(4,2-9,9)	(1,5-8,4)	(4,5-6,6)	(2,8-12,2)	(1,7-4,5)	(2,3-3,7)	(1,4-5,4)

Bibliografia recomendada

- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. North American AED Pregnancy Registry; *Neurology*. 2012;78(21):1692-9.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.
- Christensen J, Pedersen LH, Sun Y, et al. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw Open*. 2019;2(1):e186606.
- Serafini A, Gerard E, Genton P, et al. Treatment of juvenile myoclonic epilepsy in patients of child-bearing potential. *CNS Drugs*. 2019;33(3):195-208.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al.; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-8.

4.3 EPILEPSIA NO IDOSO

PONTOS-CHAVE

1. A incidência e a prevalência de epilepsia são mais elevadas nos idosos.
2. O diagnóstico de epilepsia é mais fácil em jovens do que em idosos, nestes ocorrem mais crises com alteração da perceptividade (crises disceptivas).
3. Nos idosos devemos utilizar FAEs que não apresentem interações medicamentosas significativas.
4. O tratamento com FAEs nos idosos deve ser contínuo.

Introdução

A incidência e a prevalência de epilepsia são mais elevadas nos idosos. Em países desenvolvidos, crises epiléticas e epilepsias constituem a terceira doença neurológica mais frequente em idosos, depois do AVC e da demência. As principais características das crises epiléticas em idosos são: 1) prevalência de crises focais, principalmente com alteração da perceptividade; 2) o período pós-ictal mais prolongado; 3) taxa de recorrência alta (> 90%) se não tratadas; 4) e crises mais facilmente controladas.

Investigação

Em geral, os principais diagnósticos diferenciais nesta faixa etária são síncope cardiogênicas e hipotensão postural. O principal elemento diagnóstico nas epilepsias dos idosos é a anamnese. É fundamental afastarmos distúrbios de eletrólitos, glicose, cálcio, magnésio bem como das funções renal e hepática. Outros fatores a serem pesquisados são doenças infecciosas e crises induzidas por fármacos (antibióticos etc.).

Eletronefalograma

O EEG é um exame de importância menor nesta faixa etária. Em um estudo que incluiu 558 pacientes acima de 60 anos foi observada atividade epileptiforme em apenas 26% dos indivíduos. Em outro, com 300 pacientes acima de 65 anos, foram observadas alterações inespecíficas e atividade epileptiforme em apenas 5% deles. Portanto, o EEG é muito limitado para subsidiar o diagnóstico de epilepsia em idosos.

Neuroimagem

A neuroimagem é fundamental para excluir os diagnósticos de hematoma subdural, AVC, tumor e infecção do SNC, causas mais comuns de epilepsia nesta faixa etária. Assim, em epilepsias recém-diagnosticadas em idosos, o AVC isquêmico corresponde a 40%-50%, as doenças degenerativas a 11,5%-17%, a hemorragia subaracnóidea a 8%-24% e a hemorragia intracraniana a 8%.

Tratamento

O tratamento da epilepsia em idosos deve ser, sempre que possível, com monoterapia e em dose baixa, com subsequentes ajustes de dose, se necessário, até o efeito terapêutico ser atingido, para minimizar efeitos adversos. É digno de nota que tem se tornado uma prática crescente iniciar para idosos FAE após a primeira crise. Presença de alterações na neuroimagem ou no EEG sugere maior probabilidade de recorrência.

Estudos referem que os medicamentos mais úteis para tratamento da epilepsia em idosos são LTG e GBP.

LEV é uma alternativa adequada e LCM é uma boa opção nos casos em que se necessita de titulação rápida e/ou uso intravenoso.

ATENÇÃO no tratamento da epilepsia em idosos

1. Fármacos sedativos ou com efeito negativo sobre a cognição (PB, PRM, TPM) devem ser evitados.
2. Recomenda-se monoterapia, com as menores doses eficazes e titulação lenta.
3. Medicamentos indutores enzimáticos (CBZ, PB, PHT, PRM e, em menor grau, OXC) também devem ser evitados pela possibilidade de interação com outros tratamentos frequentemente utilizados nessa população (anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anticoagulantes, antiarrítmicos etc.) e pelo efeito negativo sobre a massa óssea.
4. CBZ e OXC podem causar hiponatremia, mais frequentemente nessa faixa etária.
5. VPA aumenta o risco de quedas e pode, em doses elevadas, levar a efeitos adversos importantes, como tremor e síndrome parkinsoniana.

Bibliografia recomendada

- Arif H, Buchsbaum R, Pierro J. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol.* 2010;67(4):408-15.
- Brodie MJ, Stephen LJ. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:253-63.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551-63.
- Mauri Llerda JA, Tejero C, Mercadé JM, et al. Lamotrigine and epilepsy in the elderly: observational study of low-dose monotherapy. *Int J Clin Pract.* 2005;59(6):651-4.
- Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(3):450-9.

4.4 INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA

PONTOS-CHAVE

1. Não há necessidade de ajuste da dose de ataque do FAE, apenas da dose de manutenção, conforme o grau de disfunção hepática ou renal (moderada ou grave) e a metabolização/excreção principal do FAE.
2. GBP, PGB, VGB e LEV, por terem excreção exclusivamente renal, devem ter as doses ajustadas conforme o grau de insuficiência renal, sendo a melhor opção na insuficiência hepática grave.
3. PB, PRM, LCM e TPM são parcialmente excretados pelo rim, apresentando assim maior risco de toxicidade, e devem ter suas doses reduzidas na insuficiência renal grave.
4. Alguns FAEs não necessitam de ajuste na dose de manutenção na insuficiência renal, exceto em situações mais graves, entre eles PHT, LTG, CBZ, OXC, VPA, LCM, PER, RUF, BRV e BDZ.
5. LEV, GBP, PGB são escolhas mais adequadas na insuficiência hepática. TPM é uma opção pela baixa influência do metabolismo hepático na metabolização.
6. PHT necessita ter a dose corrigida na presença de hipoalbuminemia.

4.4.1 Insuficiência renal e diálise

A dose inicial dos FAEs não deve ser reduzida, apesar da presença de insuficiência renal. Porém, a dose de manutenção dos FAEs com metabolização exclusivamente renal (LEV, PGB, VGB e GBP) deverá ser reajustada proporcionalmente ao grau de insuficiência renal (moderado

a grave). Em relação aos FAEs com metabolização hepática e renal (PB, PRM, LCM e TPM) deverá ser feita redução da dose nas insuficiências renais graves.

A dose da PHT necessita ser ajustada, conforme os níveis de albumina e a função renal, utilizando a equação abaixo, que pode ser imprecisa em quadros muito graves.

Sheiner-Tozer Equation

$$\text{Fenitoína corrigida} = \frac{\text{Fenitoína dosada}}{(\text{Coeficiente} \times \text{Albumina}) + 0,1}$$

Coeficiente = 0,2

Se *clearance* de creatinina < 20 = 0,1

Durante a hemodiálise e a hemofiltração, os níveis séricos de FAEs são influenciados de modo variado pelo volume de distribuição, ligação proteica e tipo de terapia/filtro utilizado. FAEs com alta ligação proteica (CBZ, PHT, VPA) são pouco dialisáveis e não necessitam de suplementação da dose nestas situações. Os FAEs com baixa ligação proteica (PB, TPM, LEV, VGB e GBP) são parcialmente eliminados durante estes procedimentos, necessitando de suplementação de dose. A diálise peritoneal não modifica de forma significativa a concentração dos FAEs, exceção quando realizada em peritonite.

Os dados e recomendações para ajuste de dose no contexto da insuficiência renal e hemodiálise são limitados. Tendo em vista essas limitações, a tabela 2 apresenta sugestões na insuficiência renal e hemodiálise.

Tabela 2. Ajuste da dose dos FAEs na insuficiência renal e hemodiálise

FAEs	Ligação proteica	Depuração de creatinina (mL/min)			Hemodiálise
		> 60	30 – 60	10 – 30	
Clobazam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado
Clonazepam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado
Gabapentina	0%	DDT máx. 1.200 mg/d dividida 3 doses	DDT máx. 600 mg/d dividida 2 doses	DDT máx. 300 mg/d. Se Cl < 15 utilizar 300 mg em dias alternados	Dose pós-HD: 200-300 mg (100-200% DDT)
Lacosamida	< 15%	Sem mudança	Sem mudança	Dose máxima 300 mg/d	Dose pós-HD de 50% DDT
Levetiracetam	< 10%	500 – 1.000 mg 12/12 h ou 10 a 20 mg/kg 12/12 h	250 – 750 mg 12/12 h ou 5 a 15 mg/kg 12/12 h	250 – 500 mg 12/12 h ou 5 a 10 mg/kg 12/12 h	500 a 1.000 mg/d Dose ataque sugerida: 750 mg Dose pós-HD de 250 a 500 mg (50% DDT) Crianças: 10 a 20 mg/kg uma vez ao dia
Oxcarbazepina	40%	Sem mudança	Sem mudança	Iniciar com 300 mg/d e titular com cautela	Não afetado, observar
Pregabalina	0%	Até 600 mg/d	Até 300 mg/d	Até 150 mg/d 75 mg/d quando < 15	Dose pós-HD: 100-200% DDT
Vigabatrina	0%	25% redução	50% redução	75% redução	Remove até 60% Dose pós-HD: 50% DDT
Clobazam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado
Clonazepam	85%	Sem mudança	Sem mudança	Sem mudança	Não afetado

Continuação da tabela 2

Topiramato	15%	Sem mudança	50% redução excreção, sugerida redução da dose	Dose pós-HD de 50% DDT
Etossuximida	0%	Sem mudança		Remove 50% Necessário repor pós HD
Perampanel	95%	Sem mudança dose, até 12 mg/d, recomenda-se titulação mais lenta	Não recomendado em bula	Não recomendado em bula
Fenitoína	90%	Dose habitual, excreção renal < 5%, contudo ocorrem alterações farmacocinéticas e aumento da fração livre. Idealmente MT com dosagem fração livre ou usar equação correção		Sem mudança, mas pode ocorrer em alguns filtros
Fenobarbital	50%	Cautela, reduzir dose, sugerida MT		Removido HD. Fazer dose pós-HD, sugerida MT
Carbamazepina	75%	Sem mudança		Não afetado
Valproato	90%	Sem mudança, contudo ocorrem alterações farmacocinéticas		Não afetado, mas pode ser necessária dose pós-HD
Lamotrigina	50%	Considerar redução da dose em casos mais graves, sugerida MT		Considerar dose pós-HD
Rufinamida	44%	Sem mudança		Dose pós-HD: 20-30% DDT
Brivaracetam	< 18%	Sem mudança		Não recomendado em bula
Primidona	Até 20%	Cautela, reduzir dose		Removido HD. Fazer dose pós-HD (30%?), sugerida MT

HD: hemodiálise; DDT: dose diária total; MT: monitorização terapêutica.

Na tabela 3 são apresentadas sugestões quanto à terapia de substituição renal contínua (diálise); contudo, as evidências são ainda mais limitadas.

Tabela 3. Recomendações para pacientes submetidos a terapia de substituição renal contínua (diálise)

FAEs	
Carbamazepina	Usar dose habitual, recomendada MT
Fenitoína	Sem ajuste de dose, pouco removida, atenção para nível de albumina (fração ligada), principalmente em doentes graves, pois pode existir remoção nesse contexto, recomendada MT
Fenobarbital	Possivelmente removido, recomendada MT
Valproato	Sem ajuste de dose, pouco removido, atenção para nível de albumina (fração ligada), recomendada MT
Topiramato	Reduzir 50% dose, possivelmente removido
Levetiracetam	Removido, dose usual (sugerido 1 g 12/12 horas), recomendada MT se disponível
Lamotrigina	Não removida ou baixo impacto (20%)
Lacosamida	Removida, dose usual recomendada
Gabapentina	Removida por todos procedimentos
Pregabalina	Removida por todos procedimentos
Perampanel	Não é removido
Rufinamida	Não é removida

MT: monitorização terapêutica.

4.4.2 Insuficiência hepática

Deve-se evitar os FAEs com metabolização hepática predominante ou exclusiva (BDZ, PB/PRM, PHT, VPA, CBZ/OXC, RUF, LTG).

LEV, GBP, PGB, por não terem metabolização hepática, são os FAEs de escolha nesta condição. O TPM, apesar de ter parte do metabolismo hepático, sofre pouca alteração e pode ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática.

PHT, LTG, CBZ e OXC podem ser utilizadas, mas necessitam de monitorização do nível sérico, com redução da dose quando indicado.

VPA (pela hepatotoxicidade), PB, PRM e BDZ (pelo efeito sedativo e risco de toxicidade) devem ser evitados.

A tabela 4 apresenta recomendações para ajuste de dose de FAEs no contexto da insuficiência hepática. Assim como na insuficiência renal, existem limitações e baixa evidência para muitos FAEs, sendo baseadas na melhor evidência disponível.

Tabela 4. Recomendações do uso de FAEs na insuficiência hepática

FAEs	
Carbamazepina	Pode ser utilizada. Monitorização cuidadosa
Fenitoína	Pode ser utilizada. Monitorização cuidadosa
Fenobarbital	Evitar. Risco de sedação e toxicidade
Valproato de sódio	Evitar. Risco de hepatotoxicidade
Oxcarbazepina	Pode ser utilizada. Monitorização cuidadosa
Topiramato	Parte do metabolismo hepático, mas sem influência significativa. Pode ser utilizado
Levetiracetam	Sem metabolismo hepático. Recomendado

Continuação da tabela 4

Lamotrigina	Pode ser utilizada. Monitorização cuidadosa
Lacosamida	Dose máxima 300 mg/d, insuficiência hepática leve a moderada; em casos graves, considerar risco x benefício, com titulação lenta e monitorização cuidadosa
Gabapentina	Sem metabolismo hepático. Recomendada
Pregabalina	Sem metabolismo hepático. Recomendada
Benzodiazepínicos	Evitar. Risco de sedação e toxicidade
Primidona	Evitar. Risco de sedação e toxicidade
Perampanel	Iniciar 2 mg, aumento dose 2 mg a cada 2 semanas, dose máxima de 6 mg em insuficiência leve e 4 mg na moderada. Uso não recomendado na insuficiência hepática grave
Rufinamida	Pouco estudada. Não é recomendada na insuficiência hepática grave
Brivaracetam	Reduzir dose. Iniciar 25 mg 12/12 horas, dose máxima 150 mg/dia. Crianças 11 a 50 kg: 0,5 mg/kg 12/12 horas. Dose máxima 20 a 50 kg: 3 mg/kg/dia; 11 a 20 kg: 4 mg/kg/dia

MT: monitorização terapêutica.

Bibliografia recomendada

- Asconape JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 119 (3rd series). Neurologic Aspects of Systemic Disease Part I. Jose Biller and Jose M. Ferro, Editors. 2014 Elsevier B.V.
- Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of antiepileptic drugs in patients with chronic kidney disease and end stage renal disease. Semin Dial. 2015;28(4):404-12.
- Diaz A, Deliz B, Benbadis SR. The use of newer antiepileptic drugs in patients with renal failure. Expert Rev. Neurother. 2012;12(1):99-105.
- Smetana KS, Cook AM, Bastin ML, et al. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. J Crit Care. 2016;36:116-24.
- Kiang TKL, Ensom MHH. A comprehensive review on the predictive performance of the sheiner-tozer and derivative equations for the correction of phenytoin concentrations. Ann Pharmacother. 2016;50(4):311-25.

Aproximadamente 50% dos pacientes com tumores cerebrais têm crises epilépticas como sintoma inicial da doença neoplásica. Este número varia para os diferentes tumores, sendo maior para os de baixo grau (como os astrocitomas grau I e II) e menor para aqueles de crescimento rápido (como o astrocitoma grau IV e metástases).

A semiologia ictal irá variar de acordo com a localização da lesão, com ocorrência de crises focais com possível evolução para tônico-clônicas bilaterais configurando uma epilepsia focal. Frequentemente a fase focal não é clinicamente identificada.

A escolha do tratamento deve ser orientada de acordo com o perfil de efeitos colaterais e das interações farmacocinéticas com as outras medicações usadas pelo paciente. Não existe indicativo de fármacos mais eficazes para tipos diferentes de tumores. Fármacos indutores devem ser evitados em pacientes submetidos a quimioterapia.

VPA e LEV (em monoterapia ou combinação) são os fármacos de escolha, com estudos sugerindo maior sobrevida em pacientes com glioblastoma tratados com VPA, LTG e LCM são boas opções.

Não há evidências de que o uso profilático de FAEs reduza a incidência de crises em pacientes com neoplasias primárias ou metastáticas cerebrais. Além disso, está associado a eventos adversos, não sendo recomendado. FAEs utilizados como profiláticos em cirurgias de neoplasias cerebrais de pacientes sem história de crises epilépticas devem ser reduzidos gradualmente, após uma semana, com objetivo de suspensão.

Bibliografia recomendada

- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. 2000;54(10):1886-93.
- Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014;19:751-9.

4.6 COMORBIDADES EM EPILEPSIA

4.6.1 Comorbidades psiquiátricas em epilepsia

CNEPs são eventos paroxísticos cuja fenomenologia pode remeter àquela de crises epiléticas; contudo, não há correlato apreciável ao EEG, se obtido simultaneamente. CNEPs são comuns e podem gerar grande dificuldade diagnóstica e equívocos terapêuticos. O padrão-ouro diagnóstico é o registro das crises em vídeo-EEG; contudo, o método nem sempre é disponível. O diagnóstico de suspeição pode ser estabelecido com base na fenomenologia dos eventos. A figura 5 resume os principais discriminadores semiológicos entre CNEPs e crises epiléticas.

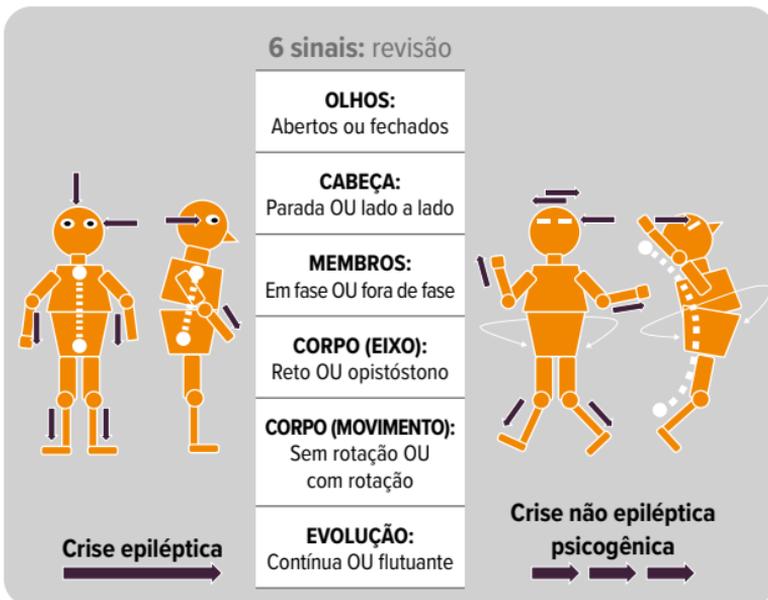


Figura 5. Seis sinais discriminadores para CNEPs e CEs.

Cefaleia

Cefaleia, sobretudo do tipo migrânea, ocorre com maior frequência em pacientes com epilepsia do que na população geral. Nos pacientes com crises focais, cefaleia peri-ictal apresenta geralmente semiologia semelhante à migrânea, e ipsilateral ao foco epileptogênico. A cefaleia pós-ictal ocorre em 12%-50% dos pacientes com epilepsia.

Pode durar até 72 horas, com semiologia variável (migranosa ou tensional), sendo frequentemente subdiagnosticada e subtratada.

TDAH e autismo

O TDAH e também os transtornos do espectro autista ocorrem com maior frequência em pacientes com epilepsia e vice-versa, sobretudo em epilepsias de início na infância precoce. O tratamento dessas comorbidades deve ser o mesmo que para os pacientes sem epilepsia.

Bibliografia recomendada

- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309:1696-703.
- De Paola L, Terra VC, Silvado CE, et al. Improving first responders' psychogenic nonepileptic seizures diagnosis accuracy: Development and validation of a 6-item bedside diagnostic tool. *Epilepsy Behav*. 2016;54:40-6.
- Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, et al. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*. 2004;127:2427-32.
- Laxer K, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 2014;37:59-70.
- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011;378(9808):2028-38.
- World Health Organization (WHO). *Epilepsy*. WHO Factsheet, October 2012: number 999 (2014). [Acesso em 2016 Jul 15]. Disponível em: <www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.

4.7 CRISES AGUDAS NA UTI E ESTADO DE MAL EPILEPTICO

PONTOS-CHAVE

1. Crises TCG geralmente cessam espontaneamente em 1 a 2 minutos. Quando isso não ocorre, há necessidade de tratamento agressivo do EME.
2. O tratamento precoce e efetivo desta emergência médica reduz a morbimortalidade e a duração da internação.
3. Os BZD (DZP - IV ou MDL - IM/IV) são indicados na fase inicial para controle das crises tônico-clônicas bilaterais.
4. Um segundo fármaco IV deve ser utilizado logo após a parada das crises com os BZDs. As opções disponíveis no Brasil neste momento para uso IV são PHT, PB e LCM.
5. Investigação e tratamento da doença de base são essenciais no tratamento do EME.
6. EME não convulsivo não deve ser abordado com a mesma agressividade que o EME convulsivo. Recomenda-se uso inicial de FAEs IV, de maneira sequencial ou associada, se possível, evitando os fármacos anestésicos.

Definições

A ILAE define EME como:

- Condição resultante da falência dos mecanismos responsáveis pelo término da crise ou dos mecanismos de iniciação, que ocasiona uma crise anormalmente prolongada (Tempo 1).
- Condição que pode ter consequências a longo prazo, se ocorre de forma prolongada (Tempo 2), incluindo dano ou morte neuronal e alterações das redes neurais, conforme o tipo e a duração das crises.

Do ponto de vista operacional, quando as crises não cessam após cinco minutos ou se repetem, sem melhora evidente do nível de consciência, também se caracteriza um EME (Tabela 5).

Tabela 5. Definição operacional do estado de mal epiléptico

Tipo de estado de mal	Tempo 1	Tempo 2
Tônico-clônico bilateral	5 minutos	30 minutos
Focal com alteração da consciência	10 minutos	> 60 minutos
Ausência	10 – 15 minutos	Desconhecido

Protocolo de tratamento do EME

I - Fases EME (Tabela 6)

Tabela 6. Tipos e duração das fases do estado de mal epiléptico

Fase	Tipos de EME	Duração
I	Preliminar ou iminente	5 a 30 min
II	Estabelecido	> 30 min
III	Refratário (persiste apesar do tratamento estabelecido na fase I e II; estado de mal sutil, comatoso ou não convulsivo)	> 60 min ou falha Fase I e II
IV	Super-refratário (persiste apesar do tratamento com anestésico por > 24 h)	–

II - Objetivos do tratamento do EME

- A) Estabilizar os parâmetros clínicos do paciente;
- B) Interromper as crises epilépticas;
- C) Tratar a hiperexcitabilidade das redes neurais;
- D) Prevenir a recorrência;
- E) Determinar e tratar a etiologia.

A) Estabilizar os parâmetros clínicos do paciente

- 1) Checar e corrigir (vias aéreas, oxigenação, pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia)
- 2) Glicemia capilar: no caso de hipoglicemia, administrar 50 mL de glicose a 50%
- 3) Desnutridos, alcoólatras e hipoglicemia, administrar 500 mg de tiamina IV
- 4) Acesso venoso periférico (ideal 2 acessos)
- 5) Colher exames (hemograma, creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, TGO, TGP, CPK e gasometria)

B) Interromper as crises epiléticas

MDL (ampolas de 5 mg/5 mL, 15 mg/3 mL ou 50 mg/10 mL)*

Criança (0,2 mg/kg) IM ou nasal:

< 1 ano = 2,5 mg

1 a 5 anos = 5 mg

5 a 10 anos = 10 mg

Adolescente e adulto IV, IM ou nasal:

13-40 kg ou idosos = 5 mg

> 40 kg = 10 mg

**repetir se necessário*

OU

DZP (ampolas de 10 mg/2 mL)*

Criança intravenoso ou retal: (0,5 mg/kg)

Adolescente e adulto intravenoso ou retal: 10 mg

**repetir se necessário até duas vezes*

C) Continuação do tratamento – dose de ataque

Para continuidade do controle das crises epiléticas é necessário iniciar um FAE efetivo (em dose de ataque IV) para obtenção rápida de nível sérico efetivo (Tabela 7).

Tabela 7. Fármacos antiepilépticos

–	Fenitoína	Dival-proato*	Fenobar-bital	Lacosa-mida	Levetira-cetam*	Brivara-cetam*
Apresentação	250 mg/ 5 mL	500 mg/ 5 mL	200 mg/ 2 mL	200 mg/ 20 mL	500 mg/ 5 mL	50 mg/ 5 mL
Dose inicial	20 mg/kg	30 mg/kg	20 mg/kg	200 a 400 mg (8 mg/kg)	25-50 mg/kg 2,5-4 g EV	50 a 400 mg
Diluição	–	100 mL salina	–	100 mL salina	100 mL salina	–
Velocidade máxima	50 mg/min	3 a 6 mg/ kg/min	100 mg/ kg/min	5 a 15 min 60 mg/min	5 a 15 min	2 a 15 min
Manutenção	6 h	2 mL/kg/h →6 h	12 h	12 h	12 h	12 h
Cautela	Idosos, bloqueio cardíaco	Crianças, alteração hepática	DZP prévio depressão respiratória	Bloqueio cardíaco	Hiperten- são em crianças, psicose	–

*no momento ainda não disponível no Brasil.

Se 15 minutos após o término da infusão o paciente continuar com crises epiléticas ou EME não convulsivo, considerar como EME refratário e encaminhar à UTI para tratamento com anes-tésico. Se isso não for possível, aplicar um outro antiepilético IV.

Realizar dose de manutenção nas doses diárias usuais, a intervalos de 6 a 24 horas após o término da infusão, conforme a vida média do antiepilético. Idealmente esta manutenção deverá ser feita por via IV, pois a absorção por via oral é errática nesta condição clínica.

ATENÇÃO

Não utilizar PHT, PB e DZP IM.

D) Prevenir recorrência de crises

1) Avaliação pela Neurologia

- 2) Investigação e tratamento da doença de base
- 3) Iniciar dose de manutenção do FAE
- 4) Identificar estado de mal não convulsivo

E) Determinar e tratar a etiologia

“EME é apenas um sintoma de algo a ser identificado”

Exceto nos EME causados pela supressão abrupta do anti-epiléptico, o EME é um sintoma de uma outra condição cerebral que deve ser investigada e tratada, por vezes sendo a condição essencial para controle do EME. São essenciais hemograma, creatinina, ureia, glicemia, sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, TGO, TGP, CPK e gasometria, realizados logo no início do atendimento. A dosagem de níveis séricos de anti-epilépticos é útil para confirmar suspeita de má adesão ao tratamento.

1) História

2) Exame físico

3) Investigação (após estabilização do quadro e controle das crises):

- a) TC cerebral
- b) LCR (na suspeita de infecção do SNC)
- c) EEG (na suspeita de EME não convulsivo – flutuação do nível de consciência, movimentos repetitivos, em especial oculares, nistagmo)

III - Tratamento do estado de mal refratário

Uso de fármacos anestésicos por via intravenosa contínua para supressão de crises/atividade epileptiforme, visando atingir padrão surto-supressão no EEG (supressão em > 50% do registro ou 1 a 2 surtos de atividade separados por 3 a 5 segundos de supressão).

É recomendada a realização de EEG (idealmente EEG contínuo) se após o uso de BZD + antiepiléptico não ocorrer significativa melhora da consciência e para identificar estado de mal não convulsivo, e também a eficácia do tratamento e o ajuste da dose do anestésico.

1. Quetamina (infusão contínua)

- Apresentação: ampolas 10 mL (50 mg/mL)
- Crianças: Bolo inicial 2 a 3 mg/kg (até 2 x) → Infusão IV 2,4 mg/kg/h (0,6-3,6 mg/kg/h)
- Adultos: Bolo inicial 1 a 5 mg/kg → Infusão IV 0,6 a 15 mg/kg/h
- Preferencial para EME com ≥ 1 h de duração associado a diazepínico
- Menor risco de hipotensão, eventual hipertensão

ou

2. MDL (infusão contínua)

- Menor risco de hipotensão, eventual hipertensão
- Apresentação: ampolas de 5 mg/5 mL, 15 mg/3 mL ou 50 mg/10 mL (diluição salina ou glicose 5%)
- Bolo IV 0,2 mg/kg (< 4 mg/min) → manutenção 0,05 a 0,4 mg/kg/hora

ou

3. Propofol (infusão contínua)

- Apresentação: frascos 1% (10 mg/mL) ou 2% (20 mg/mL) para diluição salina ou glicose 5%)
- Bolo IV 2-3 mg/kg → bolos de 1-2 mg/kg cada 3-5 min até parada crise → manutenção 4 a 10 mg/kg/hora

ATENÇÃO:

- Evitar uso prolongado (> 48 h) – risco da Síndrome da Infusão do Propofol (PRIS), particularmente na faixa etária pediátrica, > 48 h de uso, uso concomitante de catecolaminas e esteroides e doses maiores de 4-5 mg/kg/hora (*Diedrich & Brown - J Intensive Care Med 2011*).

ou

4. Tiopental (infusão contínua)

- Apresentação: frasco com 500 ou 1.000 mg (diluição salina, água ou glicose 5%)
- Bolo IV 3-5 mg/kg → bolos de 1-2 mg/kg cada 3-5 min até parada crise → manutenção 3-7 mg/kg/hora
- Dose de ataque + doses fracionadas (1/2 dose inicial) até controle da crise e/ou padrão surto-supressão no EEG contínuo.
 - a) Ajuste da dose de manutenção até obter 2 a 3 intervalos de supressão a cada 10 segundos no padrão surto-supressão no EEG. Não aumentar a dose se houver hipotensão arterial não controlada com medicamento vasoativo
 - b) Manter o tratamento por 24 h após o controle do EME
 - c) Usar FAE de manutenção em dose adequada, sugerindo a associação de ao menos dois FAEs
 - d) Retirada gradual do fármaco anestésico em 12-24 horas (redução de 20% dose inicial a cada 2-3 h)
 - e) Se recidiva das crises repetidas ou EME não convulsivo, trocar para outro anestésico

IV - Estado de mal epilético não convulsivo

Alteração da consciência e crises epiléticas sutis (flutuações do quadro, como da responsividade, presença de desvio ocular, mioclonias, contraturas de face e mãos etc.), acompanhada por ausência de melhora significativa da consciência após o controle das crises epiléticas ou persistência de padrão periódico epileptogênico no EEG sugerem um EME não convulsivo. Nesta situação é essencial um EEG para identificar crises eletrográficas/padrões rítmicos periódicos, a eficácia do tratamento e o ajuste da dose do anestésico (idealmente um EEG contínuo).

Engloba vários tipos, como o EME focal com alteração da consciência (também conhecido como EME focal disperceptivo), EME de ausência, EME em pacientes comatosos.

É mais frequente que o EME convulsivo, contudo menos uniforme, pois engloba diferentes etiologias e dessa forma diferentes níveis de gravidade e prognósticos, além de serem frequentes as comorbidades.

A abordagem terapêutica inicial é semelhante, com estabilização dos parâmetros clínicos do paciente, uso de medicações para interrupção das crises (BZD) e continuidade do tratamento e investigação. Contudo, não deve ser feito na mesma intensidade e agressividade, existindo inclusive evidências de que o tratamento agressivo não melhora o prognóstico, apresentando riscos e aumento nos custos. Dessa forma, deve ser evitado uso de doses elevadas de BZD, pelo risco de depressão respiratória e instabilidade hemodinâmica, assim como uso das medicações anestésicas (uso em casos selecionados e por curto período). A sugestão é uso de medicações IV de forma sequencial ou em associação em paralelo com definição da etiologia e seu tratamento.

V - Tratamento do estado de mal super-refratário

É caracterizado por um EME refratário que dura mais de 24 horas. Nestas situações, além do tratamento citado anteriormente, é necessário utilizar outras opções terapêuticas, como as descritas a seguir.

A) Topiramato

Quando associado a VPA, pode precipitar encefalopatia hiperamônica

Apresentação: comprimidos de 25, 50 e 100 mg

Crianças: 10 a 30 mg/kg/dia

Adultos: 400 a 1.000 mg/dia (2 tomadas)

B) Clobazam

Apresentação: comprimidos de 10 e 20 mg

Crianças: 0,5 a 1 mg/kg/dia

Adultos: Inicial 10 mg, podendo chegar até 60 mg/dia (1 a 2 tomadas)

C) Dieta cetogênica

Relação lípides/não lípides = 4:1. Corrigir ingestão de glicose extradieta

D) Pulsoterapia

Pode ser considerada em pacientes com EME sem etiologia ou imunomediada

E) Encefalite autoimune

Suspeitar em EME super-refratário quando:

1. LCR, TC e RM com pouca ou nenhuma alteração significativa;
2. Antecedentes de alteração do humor, comportamento ou personalidade recente;
3. Presença de discinesias e disautonomias;
4. Presença de *extreme delta brush* no EEG.

Tratamento:

- a) Pulsoterapia e imunoglobulina ou plasmaférese → rituximabe

OU

- a) Ciclofosfamida + pesquisa de neoplasia oculta + se disponível, dosar anticorpos (NMDA, GAD, CASPR2, AMPAR, mGLUR5, LG1 etc.)

Bibliografia recomendada

- Abend NS, Bearden D, Helbig I, et al. Status epilepticus and refractory status epilepticus management. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(4):263-74.
- Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):751-64.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):615-24.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56:1515-23.
- Trinka E, Höfler J, Leitinger M, et al. Pharmacotherapy for status epilepticus. *Drugs.* 2015;75:1499-521.

4.8 MORTE SÚBITA EM EPILEPSIA (SUDEP)

PONTOS-CHAVE

1. Em pacientes com epilepsia farmacorresistente, especialmente se persistem crises tônico-clônicas bilaterais durante o sono, existe um risco aumentado de SUDEP.
2. Alertar os pacientes com risco elevado de SUDEP sobre a importância do controle completo das crises (medicamentoso ou cirúrgico).
3. O uso de dispositivos de alerta e a assistência após as crises parecem reduzir o risco de SUDEP.

A mortalidade é maior nas pessoas com epilepsia do que na população geral, seja por acidentes causados pelas crises (quedas, traumatismos, afogamentos, pneumonias aspirativas, crises prolongadas e EME) ou pela morte súbita em epilepsia (SUDEP, do inglês *sudden unexpected death in epilepsy*).

A SUDEP é definida como “uma morte súbita, inesperada, testemunhada ou não, não traumática e não por afogamento, de pacientes com epilepsia, com ou sem evidência de crise epiléptica, excluindo EME documentado e em quem o exame pós-morte não revelou uma causa estrutural ou toxicológica para a morte”. O diagnóstico definitivo de SUDEP requer uma autópsia que não revele uma causa alternativa do óbito. Quando uma autópsia não pode ser realizada, a SUDEP é considerada provável.

A SUDEP é responsável por até 15% das mortes relacionadas à epilepsia. A incidência varia principalmente com a idade, o tipo e o grau de controle das crises e o período de ocorrência delas. Em epilepsias farmacorresistentes este risco é muito elevado (até 5 vezes maior), podendo atingir até 1/100 pessoas/ano, nos candidatos a tratamento cirúrgico de epilepsia.

Existem alguns fatores de risco associados a maior incidência de SUDEP:

- Crises tônico-clônicas bilaterais ou generalizadas, especialmente em sono;
- Crises não controladas.

Para prevenção de SUDEP podem ser efetivos:

- 1) Controlar todas as crises epiléticas, com otimização do tratamento antiepilético ou realização de cirurgia de epilepsia, quando indicado. Se isso não for possível, buscar a redução do número de crises, particularmente das tônico-clônicas.
- 2) Assistência nas crises epiléticas, particularmente as tônico-clônicas que ocorrem em sono, respeitando a privacidade e preferências dos pacientes e familiares. O uso de dispositivos de alerta de ocorrência de crises e o pronto atendimento e estimulação do paciente podem prevenir a SUDEP.

Não existem medicações específicas, suplementos nutricionais ou biomarcadores cientificamente validados até o presente momento que possam ser recomendados para prevenir SUDEP.

É sensato alertar os pacientes com risco elevado de SUDEP sobre a importância do controle completo das crises e de medidas como assistência nas crises e uso de dispositivos de alerta.

Bibliografia recomendada

- Brodie MJ, Holmes GL. Should all patients be told about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)? Pros and Cons. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:99-101.
- Devinsky O, Ryvlin P, Friedman D. Preventing sudden unexpected death in epilepsy. *JAMA Neurol*. 2018;75(5):531-2.
- Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*. 2017;88:1674-80.
- Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, et al. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:271-82.
- Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):961-8.
- Sperling MR, Barshow S, Nei M, et al. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology*. 2016;86(21):1938-44.

5. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Brivaracetam (BRV)

Classe: Derivado do piracetam

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos pacientes acima de 16 anos > 50 kg	50 a 100 mg/dia Titulação: não é necessária	100-200 mg/dia	400 mg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg Solução oral 10 mg/mL	Oral	Hepático
Solução intravenosa 10 mg/mL	Intravenosa	

Mecanismos de ação

Ligação a vesícula SV2A, reduzindo a neurotransmissão excitatória (20 vezes mais afinidade e maior seletividade comparado com o levetiracetam).

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, fadiga, tontura, alterações da coordenação motora.

Efeitos adversos comportamentais

Irritabilidade, ansiedade, nervosismo, comportamento agressivo, depressão, psicose, ideação suicida.

Efeitos idiossincrásicos

Broncoespasmo e angioedema.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem BRV: rifampicina, a dose de BRV deverá ser aumentada em 100%.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

BRV: pode levar a aumento do derivado epóxido da CBZ, aumentar os níveis de PHT.

Outros fármacos: pouco efeito sobre os anticoncepcionais hormonais, diminui os níveis de clopidogrel, inibidores da bomba de prótons.

Insuficiência renal

Não necessita ter a dose modificada.

Insuficiência hepática

Recomendado ajuste da dose.

Canabidiol (CBD)

Indicações e tipos de crises: Síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	75 mg/dia Titulação: 75 mg a cada semana	75 - 400 mg/dia	Desconhecida
Crianças	2,5 mg/kg/dia Titulação: aumentos semanais de 5 mg/kg/dia até 25 mg/kg/dia	Desconhecida	25 mg/kg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Formulações

Existem várias apresentações com formulação gotas e concentração dependente da marca

Via

Oral

Metabolismo

Hepático

Mecanismos de ação

Desconhecido. Pode aumentar a atividade GABA (inibitória) por meio da modulação alostérica do receptor GABA-A e aumento de correntes elicítadas por baixas concentrações de GABA.

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, diarreia, vômitos, pirexia, trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas.

Teratogenicidade: dados não disponíveis.

Efeitos idiossincrásicos

Desconhecidos.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Desconhecidos.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Inibidor do citocromo P450.

Aumenta os níveis de CLB, VPA, varfarina, opioides.

Diminui os níveis de CBZ e PHT.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ter a dose modificada.	Recomendado ajuste da dose ou retirada.

Carbamazepina (CBZ)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises focais evoluindo para tônico-clônica bilateral.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	200 mg/dia Titulação: 200 mg a cada semana	800-1.200 mg/dia	2.000 mg/dia
Crianças 6 – 12 anos	200 mg/dia (2 tomadas) Titulação: 100 mg a cada semana	até 1.000 mg/dia	30-35 mg/kg/dia
Crianças < 6 anos	5-10 mg/kg/dia Titulação: 5-10 mg/kg/dia a cada semana	15-20 mg/kg/dia	35 mg/kg/dia

Observação: em 3 tomadas ou em 2 tomadas se apresentação CR.
Maior dose ao deitar-se, por exemplo, para 800 mg/dia 1 cp cedo, 1 cp à tarde e 2 cp à noite.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos 200 mg, 400 mg Solução oral a 2% (20 mg/mL)	Oral	Hepático (85%)

Mecanismos de ação

Bloqueio dos canais de sódio de forma voltagem-dependente e uso-dependente. Reduz o disparo neuronal de alta frequência.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos, síndrome vestibulocerebelar.
 Alterações metabólicas: retenção hídrica e hiponatremia.
 Teratogenicidade: defeitos no tubo neural.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, discrasia sanguínea.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Aumentam CBZ: fluoxetina, propoxifeno, eritromicina e cimetidina.
Diminuem CBZ: PB e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

CBZ diminui: LTG, TPM, VPA.
Outros fármacos: anticoncepcionais hormonais, varfarina e teofilina.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ter a dose modificada.	Recomendado ajuste da dose.

Clobazam (CLB)

Classe: Benzodiazepínico

Indicações e tipos de crises: Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, focais e tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	10 mg/dia Titulação: 10-20 mg a cada semana	10-40 mg/dia	60 mg/dia
Crianças	0,5 mg/kg/dia Titulação: 0,5 mg/kg/dia/semana	0,5 a 1 mg/kg/dia (1 ou 2 tomadas)	1 mg/kg/dia

Observação: preferir dose ao deitar-se, por sonolência.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos 10 mg e 20 mg	Oral	Hepático e renal

Mecanismos de ação

Atua principalmente no receptor GABA-A (inibitório), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro mediados pelo GABA. Único 1,5-benzodiazepínico referindo-se à posição dos átomos de nitrogênio no anel heterocíclico.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem CLB: CBZ, PB e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Geralmente não afeta outros fármacos.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ter a dose modificada.	Recomendado ajuste da dose.

Clonazepam (CZP)

Classe: Benzodiazepínico

Indicações e tipos de crises: Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, focais e tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	0,5 mg/dia Titulação: 0,5 a 1 mg a cada 3 dias	4-10 mg/dia (em 3 tomadas)	20 mg/dia
Lactentes e crianças (até 10 anos ou 30 kg)	0,01 a 0,03 mg/kg/dia (Não exceder 0,05 mg/kg/dia) Titulação: 0,25 a 0,5 mg a cada 3 dias	0,1 a 0,2 mg/kg/dia (2 ou 3 tomadas)	0,2 mg/kg/dia

Observação: preferir maior dose ao deitar-se, por sonolência.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 0,5 mg e 2 mg Solução oral de 2,5 mg/mL (1 gota - 0,1 mg)	Oral	Hepático

Mecanismos de ação

Atua principalmente no receptor GABA-A (inibitório), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro mediados pelo GABA. É um 1,4-benzodiazepínico referindo-se à posição dos átomos de nitrogênio no anel heterocíclico.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos.

Sistema respiratório

Hipersecreção brônquica.

Efeitos idiossincrásicos

Discrasia sanguínea, alteração de enzimas hepáticas.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem CNZ: CBZ, PB e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Geralmente não afeta outros fármacos.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ter a dose modificada.	Recomendado ajuste da dose.

Diazepam (DZP)

Classe: Benzodiazepínico

Indicações e tipos de crises: Crises subentrantes e estado de mal epiléptico.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Dose máxima
Adultos	10-20 mg como dose inicial (preferencialmente intravenosa)	Repetir, se necessário até a dose máxima de 40 mg
Crianças	0,2-0,3 mg/kg, lentamente Não exceder 2-5 mg/minuto Pode ser repetido	5 mg
Retal	Adulto 10-30 mg Criança 0,5-0,75 mg/Kg Pode ser repetido após 15 minutos, se necessário	—

Formulações

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 5 mg e 10 mg	Oral	Hepático
Solução intravenosa ampola 5 mg/mL	Intravenosa	—

Mecanismos de ação

Atua principalmente no receptor GABA-A (inibitório), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro mediados pelo GABA. É um 1,4-benzodiazepínico referindo-se à posição dos átomos de nitrogênio no anel heterocíclico.

Efeitos adversos mais comuns

Rebaixamento do nível de consciência.

Sistema neurovegetativo

Depressão respiratória, hipotensão.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Não se aplica à administração aguda.

Insuficiência renal

Não necessita ter a dose modificada.

Insuficiência hepática

Recomendado ajuste da dose.

Etossuximida (ESM)

Indicações e tipos de crises: Crises de ausência.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	250-500 mg/dia Titulação: 250 mg/dia a intervalos semanais	500-1.200 mg/dia	2.000 mg/dia
Crianças	5 mg/kg/dia Titulação: † 5-10 mg/kg/dia a intervalos semanais	20-30 mg/kg/dia	40 mg/kg/dia

Observação: em 2 tomadas. Medicação não recomendada para menores de 3 anos de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Solução oral 50 mg/mL - Frascos contendo 120 mL	Oral	Hepático

Mecanismos de ação

Bloqueio de correntes de cálcio tipo-T explicando sua ação contra crises de ausência.

Efeitos adversos mais comuns

Perda de apetite, alterações na marcha, tontura, sonolência, cefaleia, soluço, distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, diarreia, aumento das gengivas, náusea, vômitos, perda de peso).

Efeitos adversos menos frequentes/ocasionais

Irritabilidade, agressividade, dificuldade de concentração, pesadelos, terror noturno, distúrbios do sono, depressão, letargia, euforia, fadiga.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome "lúpus-like", discrasia sanguínea.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

A etossuximida é aumentada pelo VPA.
Diminuem a etossuximida: PB, PHT, CBZ.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Reduz o efeito do VPA e de anticoncepcionais.

Fenitoína (PHT)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises tônico-clônicas evoluindo para tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração oral

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	100 mg/dia Titulação: 100 mg/dia a cada semana	200-400 mg/dia	500 mg/dia
Crianças	5 mg/kg/dia Titulação: 5 mg/kg/dia a cada semana	4-8 mg/kg/dia	300 mg/dia

Observação: em 2 ou 3 tomadas.

Em caso de crises muito frequentes em adultos pode ser considerada uma dose de ataque via oral: 1 grama, em três doses (400 mg, 300 mg e 300 mg), a cada duas horas.

Dose de manutenção: 24 horas após a dose de ataque.

Dose única diária: o regime de 300 mg pode ser considerado.

Doses e administração endovenosa

Idade	Dose inicial	Manutenção
Adultos	10 a 15 mg/kg administrados lentamente. Não exceder 50 mg/minuto	100 mg por via oral ou endovenosa a cada 6 a 8 horas
Adultos – estado de mal epilético	20 mg/kg, diluída em soro fisiológico, administrada por via endovenosa, infusão de 50 mg/minuto. Reduzir para 20 mg/min em idosos e cardiopatas. Necessidade de monitorização da PA e frequência cardíaca durante infusão	Iniciar dose de manutenção 12 horas após a dose de ataque Dose máxima 30 mg/kg
Crianças	< 25 mg/min	Lactentes e crianças, 4 a 7 mg/kg, divididos em 2 doses; neonatos pré-termo, 2 mg/kg a cada 12 horas; recém-nascidos a termo, 4 a 5 mg/kg a cada 12 horas. Iniciar dose de manutenção 12 horas após a dose de ataque

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 100 mg Solução oral com 20 mg/mL	Oral	Hepático
Solução intravenosa 50 mg/mL	Intravenosa	–

Mecanismos de ação

Com os canais de sódio em sua fase ativa prolongando a inativação da fase rápida, reduzindo os disparos neuronais de alta frequência.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos, sintomas vestibulocerebelares.

Relacionados à pele e tecido conjuntivo: hipertrofia gengival, embrutecimento facial, hirsutismo.

Relacionados ao sistema esquelético: osteomalacia.

Relacionados ao sistema nervoso periférico: neuropatia periférica.

Teratogenicidade: síndrome da fenitoína fetal.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidade, discrasia sanguínea, linfadenopatia.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Aumentam PHT: OXC, TPM.

Diminuem PHT: CBZ, PB, VPA, antiácidos, corticoides.

Outros fármacos: cimetidina, dissulfiram, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, omeprazol, propoxifeno e ingestão aguda de álcool.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

PHT diminui: CBZ, LTG, TPM.

Outros fármacos: ciclosporina, anticoncepcionais hormonais, quinidina, varfarina.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ter a dose modificada. Atenção para o nível de albumina.	Recomendado ajuste da dose.

Fenobarbital (PB)

Classe: Barbitúrico

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises tônico-clônicas generalizadas ou crises focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração oral

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	1,5-4 mg/kg/dia ou 100 mg/dia Titulação: 100 mg/dia (à noite)	100-150 mg/dia	300 mg/dia
Neonatos	4-11 mg/kg/dia	2-5 mg/kg/dia	5 mg/kg/dia
Crianças 1-3 anos 3-6 anos	3-7 mg/kg/dia 2-5 mg/kg/dia	2-8 mg/kg/dia —	8 mg/kg/dia —

Observação: A retirada do fenobarbital deve ser, sempre que possível, lenta e gradual, para evitar piora de crises ou EME.

Doses e administração intravenosa

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	10 a 30 mg/kg	15 a 20 mg/kg	20 mg/kg/dose
Crianças 2 m - 12 m 1-3 anos 3-6 anos	2-11 mg/kg 4-11 mg/kg 3-7 mg/kg 2-5 mg/kg	—	60 mg/minuto ou 2 mg/kg/minuto

Observação: ligação a proteínas séricas (45%).

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 50 mg e 100 mg Solução oral 4% (40 mg/mL)	Oral	Hepático e renal Ligação a proteínas séricas (45%)
Solução intravenosa 100 mg/mL	Intravenosa	

Mecanismos de ação

Ligação com o receptor GABA-A prolongando a abertura de canais de cloro (inibitório).

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos, alterações do humor, hiperatividade, diminuição da libido, impotência sexual, dependência física.

Sistema musculoesquelético: osteomalacia, contratura de Dupuytren.

Sistema digestivo: náuseas e vômitos, constipação intestinal.

Teratogenicidade: malformações cardíacas.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidade.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Aumentam o PB: VPA e acetazolamida.

Aumenta ou diminui o PB: PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

PB diminui: CBZ, VPA, LTG, TPM.

Outros fármacos: ciclosporina, doxiciclina, griseofulvina, haloperidol, anticoncepcionais hormonais, teofilina, antidepressivos tricíclicos e varfarina.

Insuficiência renal

Risco de sedação. Avaliar necessidade do uso.

Insuficiência hepática

Recomendado ajuste da dose, risco de sedação.

Gabapentina (GBP)

Classe: Aminoácido

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	300 mg/dia Titulação: ↑ 300 mg/dia diariamente até dose de manutenção	900 a 1.800 mg/dia	3.600 mg/dia
Crianças	10-15 mg/kg/dia Titulação: ↑ 5 - 10 mg/kg/dia a intervalos semanais	> 5 anos: 25-35 mg/kg/dia 3-4 anos: 40 mg/kg/dia	60 mg/kg/dia

Observação: em 3 tomadas; Medicação não recomendada para menores de 12 anos de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Cápsulas de 100, 300 e 400 mg Comprimidos de 600 e 800 mg Solução oral de 50 mg/mL	Oral	95% excreção renal, não se liga à proteína

Mecanismos de ação

Ligação à subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo o influxo de cálcio e a liberação de neurotransmissores.

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, sintomas vestibulocerebelares, efeitos neurocognitivos, ganho de peso, edema periférico, disfunção erétil.

Efeitos idiossincrásicos

Leucopenia, rash cutâneo.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Antiácidos, como hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, diminuem a absorção de GBP.
Administrar GBP duas horas antes do uso de antiácidos.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Nenhum; não altera contraceptivos hormonais.

Insuficiência renal

Recomendado ajuste da dose.

Insuficiência hepática

Não necessita de ajuste.

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)

Classe: Corticoide

Indicações e tipos de crises: É o tratamento de escolha para a síndrome de West.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Crianças	0,5 mg em dias alternados	0,5 a 0,75 mg em dias alternados	0,75 mg/dia

Observação:

Nos Estados Unidos há disponibilidade do ACTH natural (elevado custo), aqui no Brasil importamos o ACTH sintético.

- Pode ser feita em nível ambulatorial.
- Existem vários protocolos com doses variadas, porém o que recomendamos é usar 3 UI/kg intramuscular, em dias alternados, por 15 dias.
- Caso não haja resposta satisfatória (desaparecimento da hipsarritmia e dos espasmos), dobrar a dose (6 UI/kg) e utilizar por mais duas semanas.
- Para redução da dose, utilizar a prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia, com redução gradual até suspensão.

Formulações	Via	Metabolismo
Solução injetável 100 UI/mL	Intravenosa	Hepático

Mecanismos de ação

Desconhecido. Possível correção de processos enzimáticos defeituosos, mudanças no equilíbrio hidroeletrólítico intra/extracelular, ação anti-inflamatória e ajuste nas taxas de glicose intracelulares.

Efeitos adversos mais comuns

Irritabilidade, choro contínuo, ganho de peso, fâcies cushingoide, hipertensão arterial, hiperglicemia.

Advertências (durante uso de esteroide)

- Colher exames de sangue antes do início do tratamento e após (e sempre que necessário): hemograma, glicemia, sódio, potássio, cálcio, TGO, TGP, hemograma, urina I, RX de tórax, se necessário.
- Não vacinar o lactente.
- Evitar aglomerados e contato com pessoas doentes.
- Aferir peso 2 vezes/semana, e pressão arterial 3 vezes/semana.
- A resposta é frequentemente observada nos primeiros dias de uso.

Naqueles pacientes que não responderam ao uso da prednisona, poderá ser utilizado a seguir o ACTH, conforme indicado acima. Os pacientes que não responderam ao uso do ACTH, ou voltam a apresentar crises epilêpticas, deverão usar FAEs convencionais, em monoterapia ou politerapia.

Lamotrigina (LTG)

Indicações e tipos de crises: Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, mioclonias, crises focais (amplo espectro). Pode piorar ou desencadear mioclonias.

Doses e administração			
Adultos	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Sem valproato	25 mg/dia Titulação: 25 mg/dia a cada 2 semanas até 100 mg/dia, após ↑ 50 mg/dia a cada 2 semanas até dose-alvo	300-400 mg/dia	700 mg/dia
Com valproato	12,5 mg/dia Titulação: 12,5 mg/dia a cada semana até dose-alvo	100-200 mg/dia	200 mg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Doses e administração			
Crianças	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Sem valproato	2 mg/kg/dia (1 ou 2 tomadas) Titulação: 1 mg/kg/dia a cada 2 semanas até dose-alvo	5-15 mg/kg/dia	15 mg/kg/dia
Com Valproato	0,5 mg/kg/dia (1 ou 2 tomadas) Titulação: 0,5 mg/kg/dia a cada 2 semanas até dose-alvo	1-5 mg/kg/dia	5 mg/kg/dia

Observação:

- Medicação não padronizada para menores de 10 anos de idade.
- Titulação lenta pelo risco de **reação cutânea** (rash cutâneo ocorre mais frequentemente com maior velocidade/dose de introdução).

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 25, 50 e 100 mg	Oral	Hepático e renal

Mecanismos de ação

Bloqueio de canais de sódio. Pode apresentar outros mecanismos desconhecidos explicando a eficácia contra crises de ausência.

Efeitos adversos mais comuns

Cefaleia, náuseas, vômitos, diplopia, tontura e ataxia.
Tremor na associação com VPA.

Teratogenicidade (rara)

Fendas orolabiais.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidade.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem LTG: CBZ, PB, PHT e PRM, anticoncepcionais hormonais.
Aumenta LTG: VPA.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

LTG: diminui VPA em 25% e aumenta o epóxido de CBZ.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita de ajuste.	Recomendado ajuste da dose.

Lacosamida (LCM)

Indicações e tipos de crises: Terapia adjuvante ou em monoterapia em crises focais e focais com evolução para tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	50 mg/dia Titulação: ↑ 50 mg/dia por semana	200-400 mg/dia (em 2 tomadas)	400 mg/dia
Criança <*	3 mg/kg/dia Titulação: ↑ 3 mg/kg/dia por semana	8-12 mg/kg/dia	12 mg/kg/dia
Adolescentes acima de 16 anos (abaixo de 50 kg)	4 mg/kg/dia Titulação: 4 mg/kg/dia a cada semana	6-12 mg/kg/dia	16 mg/kg/dia

Observação: em 2 tomadas

A titulação deve ser mais lenta em pacientes em uso de carbamazepina ou oxcarbazepina e outros inibidores de canal de sódio.

- Medicação não recomendada para menores de 16 anos de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 50, 100, 150 e 200 mg Solução oral de 10 mg/mL	Oral	95% excreção renal, baixa ligação a proteínas séricas (menos de 15%)
Ampolas de 200 mg	Intravenosa	

Mecanismos de ação

Bloqueia os canais de sódio, aumentando a inativação lenta. Difere da maioria dos bloqueadores de canais de sódio clássicos que prolongam a inativação rápida.

Efeitos adversos mais comuns

Tontura, cefaleia, náusea, diplopia, ataxia, sonolência, vertigem, tremor, comprometimento de memória. Aumento do intervalo PR (intervalo entre o início da onda P e início do complexo QRS) no ECG (cuidado em pacientes com bloqueios atrioventriculares).

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Reduzem LCM (15-20%): CBZ, PHT, PB.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Nenhum efeito sobre outros FAEs.

Não tem efeito sobre contraceptivos hormonais.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.	Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

*indicação não aprovada no Brasil.

Levetiracetam (LEV)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises tônico-clônicas generalizadas, mioclonias, espasmos (amplo espectro).

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	500 mg/dia Titulação: † 500 mg/dia a cada semana	2.000-3.000 mg/dia	3.000 mg/dia
Crianças menos de 30 kg	5-10 mg/kg/dia Titulação: 10 mg/kg/dia a cada semana	40 mg/kg/dia	60 mg/kg/dia
Crianças mais de 30 kg	500 mg/dia Titulação: † 500 mg/dia a cada 2 semanas	1.000-3.000 mg/dia	3.000 mg/dia

Observação: em 2 tomadas.

- Medicação não padronizada em monoterapia para menores de 16 anos de idade e em politerapia para menores de 1 mês de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 250, 500, 750 e 1.000 mg Solução oral de 100 mg/mL	Oral	Renal; Sem ligação proteica; 34% sofre hidrólise no sangue, sem metabolismo hepático, restante sofre excreção renal inalterada.

Mecanismos de ação

Ligação a vesícula SV2A, reduzindo a neurotransmissão excitatória.

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, astenia, tontura, cefaleia, infecção (p. ex., rinite e faringite) e anorexia.

Efeitos adversos comportamentais

Depressão e psicose em crianças mais frequentemente que em adultos (cuidado à introdução em pacientes com antecedentes psiquiátricos).

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, DRESS.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem LEV (20-30%): CBZ, PHT, PB, LTG.

Aumenta LEV: VPA.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

LEV não altera outros fármacos, inclusive anticoncepcionais hormonais.

Insuficiência renal

Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave.

Insuficiência hepática

Sem metabolismo hepático.

Midazolam (MDL)

Classe: Benzodiazepínico

Indicações e tipos de crises: Crises subentrantes e estado de mal epiléptico.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção
Adultos	Ataque: 5 a 15 mg por via EV ou IM	0,05 a 0,4 mg/kg/hora
Crianças	Ataque IV 0,05 a 0,20 mg/kg (máx. 5 mg); Nasal: 0,2 mg/kg	Infusão contínua de 0,05 a 0,4/kg/min

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 7,5 mg e 15 mg	Oral	Hepático
Ampola de 1 mg/mL ou 5 mg/mL	Intravenosa, intramuscular ou retal	

Mecanismos de ação

Atua principalmente no receptor GABA-A (inibitório), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro mediados pelo GABA. É um 1,4-benzodiazepínico referindo-se à posição dos átomos de nitrogênio no anel heterocíclico.

Efeitos adversos mais comuns

Depressão respiratória, hipotensão.

Relacionados ao SNC

Rebaixamento do nível de consciência, alterações comportamentais, amnésia retrógrada.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem MDL: CBZ, PB e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Geralmente não afeta outros fármacos.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ser modificado.	Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Nitrazepam (NZP)

Classe: Benzodiazepínico

Indicações e tipos de crises: Crises de ausência, atônicas, mioclônicas, focais e tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	5 mg/dia	5 a 10 mg/dia	10 mg/dia
Crianças	0,5 mg/kg/dia	0,5 a 1 mg/kg/dia	1 mg/kg/dia

Observação: em uma ou duas tomadas diárias. Medicação não padronizada para menores de 6 anos de idade.

Contraindicações: porfiria, glaucoma de ângulo agudo.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 5 mg a 10 mg	Oral	Hepático e renal

Mecanismos de ação

Atua principalmente no receptor GABA-A (inibitório), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro mediados pelo GABA. É um 1,4-benzodiazepínico referindo-se à posição dos átomos de nitrogênio no anel heterocíclico.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem NTZ: CBZ, PB e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Geralmente não afeta outros fármacos.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ser modificado.	Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Oxcarbazepina (OXC)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração			
Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	300-600 mg/dia Titulação: 300-600 mg/dia a cada semana	1.200-2.400 mg/dia	2.400 mg/dia
Crianças	8-10 mg/kg/dia (máx. 600 mg/dia) Titulação: 2,5-5 mg/kg/dia a cada semana até dose-alvo	8-50 mg/kg/dia Ou 900 mg/dia (20-29 kg) 1.200 mg/dia (29-39 kg) 1.800 mg/dia (mais que 39 kg)	50 mg/kg/dia

Observação: em 2 ou 3 tomadas.

Medicação não padronizada para menores de 1 mês de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 300 mg e 600 mg Solução oral 60 mg/mL	Oral	Renal

Mecanismos de ação

Bloqueio de canal de sódio inibindo o disparo neuronal repetitivo de alta frequência.

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos vestibulocerebelares, neurocognitivos.

Alterações metabólicas

Retenção hídrica e hiponatremia.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem OXC: PHT, PB (doses elevadas).

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

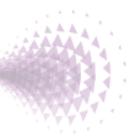
Indutor enzimático fraco. OXC diminui anticoncepcionais hormonais.

Insuficiência renal

Não necessita ser modificado.

Insuficiência hepática

Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.



Perampanel (PER)

Classe: antagonista não competitivo do receptor AMPA

Indicações e tipos de crises: Tratamento adjuntivo de crises focais, crises focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais e crises tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	2 mg/dia Titulação: 2 mg a cada semana ou 15 dias	4-12 mg/dia	12 mg/dia
Crianças > 12 anos	2 mg/dia Titulação: 2 mg a cada semana ou 15 dias	4-12 mg/dia	12 mg/dia

Observação: dose única ao deitar-se.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg Solução oral com 0,5 mg/mL	Oral	Liga-se em 95% a proteínas plasmáticas, metabolização hepática por oxidação primária e glicuronidação.

Mecanismos de ação

Antagonista seletivo não competitivo do receptor de glutamato AMPA (excitatório).

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, fadiga, tontura, aumento ou redução do apetite, lombalgia, aumento de peso, alterações da coordenação motora.

Teratogenicidade: dados não disponíveis.

Efeitos adversos comportamentais

Irritabilidade, ansiedade, nervosismo, comportamento agressivo, depressão, psicose, ideação suicida.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, discrasia sanguínea.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Tem nível sérico reduzido pela CBZ, OXC e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Diminui: em 10% a concentração da CBZ, CLB, LTG, VPA, MDZ.

Aumenta: em 35% OXC.

Outros fármacos: anticoncepcionais hormonais (dose de 12 mg/dia).

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Uso não recomendado em pacientes com insuficiência renal moderada a grave	Realizar ajustes quinzenais até 8 mg/dia

Prednisolona

Classe: Corticoide

Indicações e tipos de crises: Espasmos epilépticos (síndrome de West), epilepsias focais.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Crianças	40-60 mg/dia	40-60 mg/dia	60 mg/dia

Observação: em 4 tomadas.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 5 mg, 20 mg e 40 mg Solução oral com 3 mg/mL	Oral	Hepático

Mecanismos de ação

Desconhecido. Possível correção de processos enzimáticos defeituosos, mudanças no equilíbrio hidroeletrolítico intra/extracelular, ação anti-inflamatória e ajuste nas taxas de glicose intracelulares.

Efeitos adversos mais comuns

Retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, retenção de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva, miopatia corticosteroide, perda de massa muscular, úlcera péptica.

Efeitos adversos comportamentais

Euforia, alterações do humor; depressão grave com evidentes manifestações psicóticas; alterações da personalidade; hiperirritabilidade; insônia.

Pregabalina (PGB)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, focais evoluindo para crises tônico-clônicas bilaterais.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	50 mg/dia Titulação: † 50 mg/dia a cada semana	150-600 mg/dia	600 mg/dia
Lactentes	5 mg/kg/dia Titulação: † 5 mg/kg/dia a cada semana até dose-alvo	10-20 mg/kg/dia	20 mg/kg/dia
Crianças	3-5 mg/kg/dia Titulação: 2-3 mg/kg/dia a cada semana até dose-alvo	6-15 mg/kg/dia	15 mg/kg/dia

Observação: em 2 a 3 tomadas. Medicação não padronizada para menores de 12 anos de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos 75 e 150 mg	Oral	Renal, ausência de ligação a proteínas séricas

Mecanismos de ação

Análogo à gabapentina. Ligação à subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem, reduzindo o influxo de cálcio e a liberação de neurotransmissores.

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, sintomas vestibulocerebelares, efeitos neurocognitivos, ganho de peso, edema periférico, disfunção erétil.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, angioedema, síndrome de hipersensibilidade a drogas.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem PGB: GBP e PHT.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Nenhum. Não altera contraceptivos hormonais.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Reduzir a dose em 50% se <i>clearance</i> de creatinina inferior a 60 mL/min	Não é necessário ajuste

Primidona (PRM)

Indicações e tipos de crises: Crises focais, crises tônico-clônicas generalizadas.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	Dias 1-3: 100-125 mg ao deitar-se Dias 4-6: 100-125 mg duas vezes ao dia Dias 7-9: 100-125 mg três vezes ao dia Dia 10: 250 mg três vezes ao dia	750 mg/dia	2.000 mg/dia
Crianças	Dias 1-3: 50 mg ao deitar-se Dias 4-6: 50 mg, duas vezes ao dia Dias 7-9: 100 mg duas vezes ao dia Dia 10: 125 mg, três vezes ao dia	125 mg/dia	1.000 mg/dia

Observação: medicação não padronizada para menores de 8 anos de idade.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 100 mg e 250 mg	Oral	Hepático e renal

Mecanismos de ação

Convertida no fígado em fenobarbital e fenil-etil-malonamida, que também é um metabólito ativo. O fenobarbital se liga com o receptor GABA-A, prolongando a abertura de canais de cloro (inibitório).

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos, alterações do humor, hiperatividade, diminuição da libido, impotência sexual e dependência física.

Sistema musculoesquelético: osteomalacia, contratura de Dupuytren.

Sistema digestivo: náuseas e vômitos (PRM), constipação intestinal.

Teratogenicidade: malformações cardíacas.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidade.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem PRM e aumentam PB: CBZ, PHT.

Aumentam PRM e diminuem PB: isoniazida, nicotinamida.

Aumenta PRM e PB: VPA.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Reduz a eficácia dos anticoagulantes orais e contraceptivos hormonais.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Não necessita ser modificado.	Recomendado ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Rufinamida (RUF)

Indicações e tipos de crises: Crises de queda em pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Dose máxima
Adultos sem valproato	400 mg/dia Titulação: 400 mg a cada dois dias	30-50 kg Dose máxima 1.800 mg/dia 50,1-70 kg Dose máxima 2.400 mg/dia > 70,1 kg Dose máxima 3.200 mg/dia
Adultos com valproato	400 mg/dia Titulação: 400 mg a cada dois dias	30-50 kg Dose máxima 1.200 mg/dia 50,1-70 kg Dose máxima 1.600 mg/dia > 70,1 kg Dose máxima 2.200 mg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Crianças com 1 a 4 anos	10 mg/kg/dia Titulação: aumentos de 10 mg/kg/dia a cada três dias	10-45 mg/kg/dia	45 mg/kg/dia
Crianças com > 4 anos e < 30 kg, sem valproato	200 mg/dia Titulação: aumentos de 200 mg/dia a cada três dias	200-1.000 mg/dia	1.000 mg/dia
Crianças com > 4 anos e < 30 kg, com valproato	200 mg/dia Titulação: aumentos de 200 mg/dia a cada três dias	200-600 mg/dia	600 mg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 100 mg, 200 mg, 400 mg Solução oral com 40 mg/mL	Oral	Por hidrólise

Mecanismos de ação

Bloqueador de canais de sódio. Outros mecanismos ainda desconhecidos são prováveis.

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, ataxia, tontura, fadiga, redução do intervalo QTc, infecções de VAS.

Efeitos adversos comportamentais

Irritabilidade, ideação e comportamento suicida.
Teratogenicidade: dados não disponíveis.

Efeitos idiossincrásicos

Rash cutâneo, DRESS e síndrome de Stevens-Johnson.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

As concentrações de rufinamida **não são sujeitas a alterações clinicamente significativas.**

Aumenta: VPA.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

Reduz contraceptivos orais, triazolam, varfarina e digoxina.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Redução em 30% do nível sérico com a hemodiálise	Não existem estudos

Topiramato (TPM)

Indicações e tipos de crises: Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, espasmos, mioclonias, crises focais (amplo espectro).

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	25 mg/dia Titulação: 25 mg/dia a cada 1-2 semanas	200-400 mg/dia	600 mg/dia
Crianças	1-3 mg/kg/dia (máx. 25 mg/dia) Titulação: 1-2 mg/kg/dia a cada 1-2 semanas até dose-alvo	5-9 mg/kg/dia	15 mg/kg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 25, 50 e 100 mg	Oral	Renal

Mecanismos de ação

Múltiplos mecanismos de ação. Antagonismo aos receptores AMPA/cainato (excitatórios), aumento da atividade do GABA e bloqueio dos canais de sódio. Inibidor fraco da anidrase carbônica (contribuição pouco significativa para eficácia).

Efeitos adversos mais comuns

Efeitos neurocognitivos, problemas de linguagem e alentecimento psicomotor.

Pela inibição da anidrase carbônica: parestesias, cálculo renal, glaucoma, hipertermia.

Teratogenicidade: fendas orolabiais, malformações urogenitais.

Alterações metabólicas: perda de peso.

Efeitos idiossincrásicos

Hipertermia maligna (*heat stroke*).

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Diminuem TPM: PHT, CBZ mais do que VPA.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

TPM: aumenta PHT e diminui VPA.

Outros fármacos: TPM diminui anticoncepcionais hormonais em doses acima de 200 mg.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave	Reduzir a dose em insuficiência hepática grave

Valproato de sódio (VPA), Ácido valproico (VPA) e Divalproato de sódio (DVPA)

Indicações e tipos de crises: Crises tônico-clônicas generalizadas, ausências, espasmos, mioclonias, crises focais (amplo espectro).

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	250 mg/dia Titulação: 250 mg/dia a cada semana até dose de manutenção	750-2.000 mg/dia	3.000 mg/dia
Crianças	10-15 mg/kg/dia Titulação: ↑ 5-10 mg/kg/dia a cada semanais	15-30 mg/kg/dia	60 mg/kg/dia

Observação: em 2 a 3 tomadas.

- Medicação não padronizada para menores de 10 anos de idade.
- Apresentação ER pode ser dividida em duas tomadas.
- Deve ser evitada em mulheres em idade fértil.

Formulações	Via	Metabolismo
Ácido valproico Cápsulas 250 mg, comprimidos 500 mg Solução oral solução 50 mg/mL e 200 mg/mL	Oral	Hepático 95%, renal 5%
Divalproato de sódio Comprimidos com 125, 250, 500 mg		

Mecanismos de ação

Múltiplos mecanismos de ação. Potencialização do GABA, bloqueio dos canais de cálcio do tipo T (explicando eficácia contra crises de ausência) e o bloqueio dos canais de sódio.

Efeitos adversos mais comuns

Relacionados ao sistema digestivo: náuseas, vômitos.

Relacionados ao SNC: efeitos neurocognitivos, tremor, parkinsonismo.

Relacionados à pele: queda e alterações de cabelos.

Alterações metabólicas: ganho de peso, irregularidade menstrual.

Teratogenicidade: relacionada à dose (defeitos de fechamento do tubo neural, malformações craniofaciais e outras).

Alterações hematológicas: trombocitopenia.

Efeitos idiossincrásicos

Hepatotoxicidade, pancreatite, discrasia sanguínea.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Aumenta VPA: salicilato.

Diminuem VPA: PB, PHT, CBZ, LTG.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

VPA aumenta o epóxido da CBZ, LTG, PB e zidovudina.

Insuficiência renal	Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência renal grave há pequena redução na depuração do VPA	Pacientes com insuficiência hepática devem ter a dose reduzida

Vigabatrina (VGB)

Indicações e tipos de crises: Espasmos, crises focais evoluindo para tônico-clônicas bilaterais. É indicado principalmente para síndrome de West por esclerose tuberosa.

Doses e administração

Idade	Dose inicial	Manutenção	Dose máxima
Adultos	500 mg/dia Titulação: aumentos semanais de 500 mg/dia	1.000-3.000 mg/dia	–
Lactentes	50 mg/kg/dia Titulação: de acordo com a resposta, a cada 7 dias	50-150 mg/kg/dia	150-200 mg/kg/dia
Crianças	50 mg/kg/dia Titulação: de acordo com a resposta, a cada 7 dias	50-150 mg/kg/dia	150-200 mg/kg/dia

Observação: em 2 tomadas.

Formulações	Via	Metabolismo
Comprimidos de 500 mg	Oral	Renal

Mecanismos de ação

Inibidor irreversível de GABA transaminase, resultando no acúmulo de GABA (inibitório).

Efeitos adversos mais comuns

Sonolência, vertigem, fadiga, psicose.

Efeitos idiossincrásicos

Constricção concêntrica do campo visual irreversível, o que limita seu uso na prática clínica.

Medicamentos que afetam a concentração sérica do FAE

Não interage com outros fármacos.

Medicamentos comuns afetados pelo FAE

VGB diminui PHT (20%).

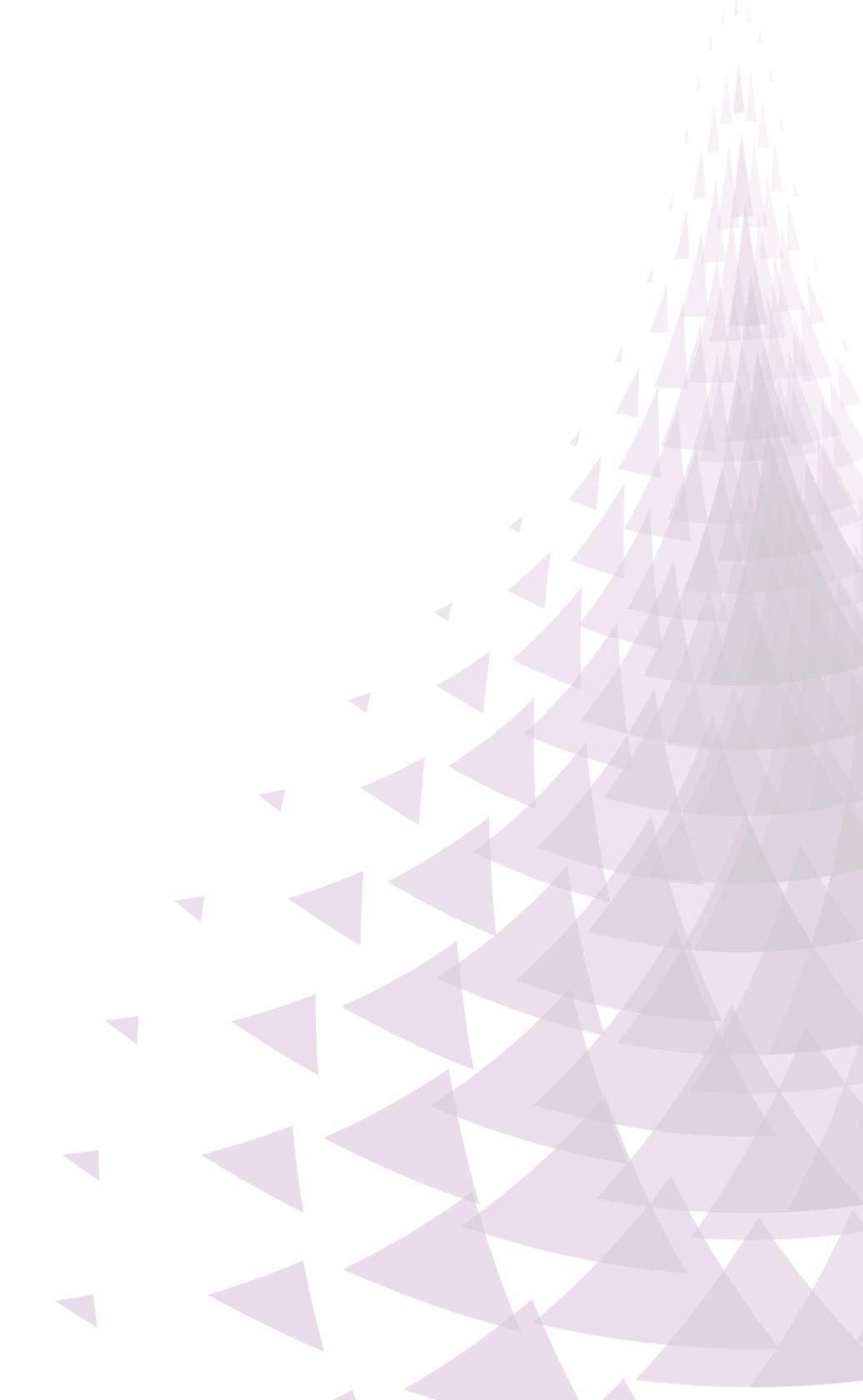
Alterações laboratoriais relacionadas aos FAEs (valores normais e valores preocupantes)

Exame hematológico	Valores normais	Valores preocupantes
Leucócitos	4,5-10,0 x 1.000/mm ³	Abaixo de 2,0
Neutrófilos	1,5-6,7 x 1.000/mm ³	Abaixo de 1,0
Eosinófilos	0,2-0,5 x 1.000/mm ³ (exceto em parasitose)	10% ou mais dos leucócitos
Plaquetas	150-350 x 1.000/mm ³	Abaixo de 50
Hemácias	3.800-5.000 x 1.000/mm ³	Abaixo de 3.200
Hemoglobina	11,5-15,0 g/dL	Abaixo de 10
Hematócrito	34% a 44%	Abaixo de 28
Exame hepático		
TGO (AST)	15-40 unidades/L	Acima de 100
TGP (ALT)	9-31 unidades/L	Acima de 100
DHL	60-200 unidades/L	Acima de 600
Fosfatase alcalina	30-115 unidades/L	Acima de 300
Gama GT	0-65 unidades/L	Acima de 800
Bilirrubina total	0,2-1,2 mg/dL	Acima de 1,5
Outros		
Sódio	135-145 mEq/L	Abaixo de 128
Amilase	Pode variar	3 x valor normal

Guerreiro et al., 1998.

Bibliografia recomendada

- Abou-Khalil BW. Antiepileptic drugs. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019; 25(2 Epilepsy):508-36.
- Brodie MJ. Practical use of newer antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29(11):893-904.
- Hocker SE. Status epilepticus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015; 21(5 Neurocritical Care):1362-83.
- French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2013;19(3 Epilepsy):643-55.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362:790-9.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
- Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):437-47.e15.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults. *Neurology*. 2015;84(16):1705-13.
- Patsalos PN, Bourgeois BFD. *The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs*. New York, Cambridge University Press, 2014.
- Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, et al.; SP615 Study Investigators. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*. 2014;41:164-70.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.





Apoio

